EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Victor PACHON

PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—

1911

TITRES SCIENTIFIQUES

GRADES UNIVERSITAIRES

Bachelier ès lettres (1885).
Bachelier ès sciences restreint (1885).
Docteur en médecine (1892).

STAGES ET FONCTIONS

A. — *Dans l'enseignement.*

Élève du laboratoire du professeur Charles Richet (1889-1892).

Préparateur du cours de pharmacologie à la Faculté de médecine de Paris (1893-1894).

Moniteur de démonstrations pratiques au cours de physiologie de la Faculté de médecine de Paris (E. Gley suppléant le professeur Charles Richet, 1894-1895).

Agrégé de physiologie à la Faculté de médecine de Bordeaux (1895-1904).

Chargé d'un cours complémentaire de physiologie à la Faculté de médecine de Bordeaux [fondation de l'Université] (1898-1904).

Maître de conférences au laboratoire de physiologie générale de l'École des Hautes-Études, au Muséum national d'Histoire naturelle (1904-1910).

Chef adjoint des travaux pratiques de physiologie à la Faculté de médecine de Paris (1907).

Chef du laboratoire de physiologie à la Faculté de médecine de Paris (depuis 1908).

Directeur du laboratoire de biologie expérimentale à l'École des Hautes-Études (depuis 1910).

B. — *Hors de l'enseignement.*

Médecin-major de 2e classe de l'armée territoriale (1910).
Membre du Comité de recherches scientifiques de la Ligue française de l'éducation physique (Section de la Seine).

DISTINCTIONS HONORIFIQUES. SOCIÉTÉS SAVANTES

Officier d'Académie (1900).
Officier de l'Instruction publique (1909).
Membre correspondant de la Société de Biologie (1902).
Membre fondateur de la Réunion biologique de Bordeaux (1902).
Ancien membre de la Société des sciences physiques et naturelles de Bordeaux.
Ancien membre de la Société linnéenne de Bordeaux.

TITRES ET RÉCOMPENSES SCIENTIFIQUES

Lauréat de l'École de médecine de Poitiers (1886) :
- 2e prix de fin d'année (1re année) : Médaille d'argent.
- 2e prix de travaux pratiques (1re année).

Lauréat de la Faculté de médecine de Paris :
- 1892. Prix des thèses (médaille de bronze);
- 1909. Prix Barbier.

Lauréat de la Société de Biologie :
- 1894. Prix Godard;
- 1902. Prix X (Laborde), décerné pour la première fois.

Lauréat de l'Académie de médecine :
- 1900. Prix Pourat (porté exceptionnellement à 1.000 francs);
- 1905. Prix Mathieu Bourceret;
- 1908. Prix Pourat.

Lauréat de l'Institut. Académie des sciences :
- 1900. Prix Montyon (Physiologie), partagé.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

INTRODUCTION

A une époque où les diverses branches de la Biologie, par le fait naturel de leur extension progressive, se mêlent et se pénètrent au point de se confondre parfois, le domaine propre de la recherche physiologique peut paraître malaisé à délimiter. Du moins, le sens et le but immédiat comme le but dernier des efforts personnels du physiologiste restent nettement définis dans nos Facultés de médecine. L'œuvre physiologique vaut là, comme ailleurs, par l'invention dans la recherche ou la méthode, par la sagacité dans la conduite des expériences, par la pénétration dans l'analyse des phénomènes, par l'importance et la précision des résultats expérimentaux; mais encore et surtout l'œuvre physiologique vaut pour le médecin en tant et autant qu'elle est en rapport étroit avec la finalité particulière des études médicales, c'est-à-dire avec la connaissance du *fonctionnement humain* normal ou pathologique. Un des esprits médicaux les plus attentifs à observer ce qui se passe aux divers points de l'horizon scientifique écrivait récemment : « Pour nous, médecins, une découverte vaut surtout par les procédés qu'elle fournit pour mieux reconnaître les maladies, et par les armes qu'elle nous met en mains pour les mieux combattre »[1]. Examiné de ce point de vue, le rôle de l'expérimentation physiologique se précise en médecine.

L'influence propre de la recherche physiologique sur le développement de la médecine ou l'exercice pratique de la profession médicale peut d'ailleurs s'exercer par deux moyens fort différents, mais également féconds. D'une part, la découverte de faits nouveaux, et reconnus définitivement exacts, augmentera les sources d'information auxquelles pourra puiser le médecin pour mieux com-

1. F. Widal : *Les orientations de la médecine* (Leçon inaugurale du cours de pathologie interne à la Faculté de médecine de Paris, le 10 mars 1911); *Presse médicale*, numéro du 11 mars 1911, p. 190.

adre les troubles fonctionnels soumis à son observation, en fixer plus sûrement plus étroitement le mécanisme prochain ou éloigné, trouver aussi parfois des éléments de direction médicale ou chirurgicale immédiatement utiles au malade. D'autre part, l'introduction de méthodes et de techniques d'exploration fonctionnelle exercera sur la médecine une répercussion féconde qui s'étendra jusque dans la pratique journalière; et, par là, ce n'est pas seulement le champ d'information mais encore le rôle social de la médecine qui se trouvera accru.

Depuis 1889, j'ai travaillé dans ces deux directions. Je me suis préoccupé de découvrir des faits nouveaux ou de produire des expériences plus complètes, parfois décisives, sur des sujets discutés. Je me suis également beaucoup préoccupé de méthodique et d'instrumentation : délibérément j'ai fixé parfois pendant un long temps mon effort à cette œuvre, parce que j'ai la conviction profonde que, dans les sciences expérimentales, si parfois l'ouvrier prime l'outil, le plus communément l'outil importe à l'égal de l'ouvrier.

Parmi les divers résultats auxquels ont abouti mes recherches, je mettrai brièvement en relief ceux qui sont devenus des données fondamentales classiques de la physiologie ou ont exercé sur la médecine une réelle et directe influence :

1° Mes recherches expérimentales et cliniques sur la fréquence et le rythme de la respiration ont fait connaître l'influence exercée normalement par l'activité cérébrale sur la régulation de la respiration.

La notion de l'existence d'une *fonction respiratoire du cerveau*, indépendante d'une localisation anatomique spécifique, mais résultant de l'activité psychique même, dérive étroitement de ces recherches (1892). Cette notion, aujourd'hui classique, s'est trouvée immédiatement féconde en pathologie. Au point de vue pathologique j'ai montré, en effet, que c'est justement à la déficience de la fonction respiratoire cérébrale que devaient être rapportés les troubles de la respiration périodique et du phénomène de Cheyne-Stockes. La *théorie cérébrale de la respiration de Cheyne-Stockes*, fondée sur les rapports de l'intégrité psychique avec le jeu normal de la respiration, a été pour la première fois synthétiquement exposée dans ma thèse (18 mai 1892);

2° L'extirpation (à peu près totale) de l'estomac avait été réalisée par Czerny sur le chien, en 1878. Cette expérience était restée, on peut dire, à l'état de simple curiosité. Les expériences d'extirpation de l'estomac que j'ai reprises et pu mener à bien chez le chien et chez le chat (1893-1894) ont eu l'originalité de représenter le premier *essai d'analyse physiologique* des animaux agastres. C'est à cette originalité, sans doute, qu'elles ont dû de retenir l'attention médicale que n'avait pas réussi à fixer l'expérience de Czerny. Ces expériences, citées à l'envi par les auteurs des traités classiques de physiologie ou de chimie physiologique, ont exercé une influence directe sur la chirurgie de l'estomac : la gastrectomie totale a

été pratiquée chez l'homme depuis lors (Schlatter, 1897) — et seulement depuis lors;

3° J'ai pris part (1895-1896) à la découverte de la *fonction anticoagulante du foie*, chapitre nouveau de physiologie ouvert par les physiologistes français Contejean, Gley et Pachon, Delezenne;

4° Au cours d'une série de recherches sur la pulsation artérielle (1897-1902), j'ai donné la solution expérimentale d'un problème de mécanique cardio-vasculaire, resté en discussion après les travaux de Marey et relatif aux rapports du pouls et de la tension artérielle. A la loi dite du pouls à forte et à faible tension j'ai substitué des lois nouvelles dont « l'importance pratique ressort à la fois au point de vue physiologique et au point de vue pathologique » (François-Franck, *Acad. de Méd.*, *in* Rapport sur le Prix Bourceret, 1905). J'ai mis en évidence l'indépendance des deux ondes primaire et dicrote du pouls, donnant pour chacune d'elles des formules de grandeur, « contenant incluse une véritable séméiotique du pouls particulièrement utile à la clinique » (François-Franck, *ibid.*). J'ai attiré le premier l'attention sur la *vitesse de décontraction cardiaque* et montré l'importance de la brusquerie de la détente du cœur comme *facteur déterminant et spécifique de la grandeur du dicrotisme artériel*. La considération nouvelle de systoles à décontraction brusque étend le domaine d'information et d'investigation du clinicien : « c'est un champ nouveau qui s'ouvre à la séméiologie clinique » (Marey, *Acad. des Sc.*, Rapport sur le Prix Montyon, Physiologie, 1900);

5° Chauveau a fait connaître, en 1900, par des expériences sur le cheval, l'existence d'une phase particulière de la révolution cardiaque qu'il a dénommée *intersystole*, par la raison qu'elle s'intercale entre la systole de l'oreillette et celle du ventricule. A la vérité, l'intersystole de Chauveau était restée en marge de la médecine. Ayant appris à connaître à l'enseignement même et au laboratoire de Chauveau la réalité de l'intersystole, je me suis préoccupé de contribuer efficacement à la pénétration clinique d'une donnée physiologique nouvelle et importante. J'ai démontré l'existence de l'intersystole chez le chien (1908-1909). Le professeur Grasset a écrit que mon mémoire « *impose* l'intersystole du cœur à l'attention des cliniciens » (*Traité élém. de physiopath. clin.*, Montpellier, 1910, I, 246),

6° J'ai abordé (1907-1909) l'étude du rôle des ions en biologie par une méthode originale. Le problème à résoudre consistant essentiellement dans l'appréciation *quantitative* de réactions biologiques, j'ai montré comment l'organe isolé, en survie, pouvait se prêter — et se prêtait seul — à de telles mesures quantitatives réactionnelles. D'une part, la méthode du cœur isolé s'est trouvée ainsi devenir, dans l'application pratique que j'en ai faite, une *méthode de mesure pour la détermination de la grandeur d'influence directe d'une substance définie sur le fonctionnement d'un organe déterminé*. D'autre part, l'étude spéciale de la grandeur comparée d'action toxique exercée sur le cœur par des solutions équimo-

léculaires de sels divers de potassium m'a permis de faire avec précision la *démonstration directe, sur un organe en fonctionnement physiologique, des rapports qui relient l'intensité des réactions biologiques à la grandeur des phénomènes d'ionisation*;

7° J'ai découvert une nouvelle fonction biologique du calcium. J'ai démontré (1909) que *le calcium est une condition chimique nécessaire de l'inhibition cardiaque.* La démonstration de cette donnée fondamentale est établie sur tout un ensemble de faits expérimentaux, complémentaires et solidaires les uns des autres. Outre qu'elle étend le champ d'action physiologique du calcium, elle constitue la première détermination d'une condition chimique spécifique de fonctionnement d'un appareil nerveux inhibiteur;

8° J'ai introduit encore (1909) dans l'histoire biologique du calcium une notion nouvelle, d'application médicale immédiate. J'ai montré que *la décalcification réalise un véritable processus toxique cardiaque.* Cette donnée, que m'a permis d'établir l'étude du déterminisme spécial de l'action toxique exercée par les phosphates neutre et basique de soude sur le cœur isolé, intéresse à un haut degré la pharmacodynamie générale comme la médecine pratique. Elle peut éclairer la pathogénie de divers troubles cardiaques, et en guider la thérapeutique.

Enfin, dans l'ordre de la méthodique et de l'instrumentation :

9° J'ai donné (1902-1904) à la médecine une méthode *spécifique* d'exploration fonctionnelle du cœur : *la cardiographie systématique dans le décubitus latéral gauche.* La cardiographie ancienne a abouti aux résultats les plus disparates rendant son application clinique incertaine et, par conséquent, inutile. C'est que l'importance primordiale de l'attitude d'exploration dans l'examen fonctionnel de la pulsation cardiaque n'avait pas été mise en relief ; c'est que la cardiographie, pratiquée en position indifférente, n'était pas codifiée. J'ai montré que « l'exploration cardiographique, pratiquée *systématiquement* dans le décubitus latéral gauche réalise, d'une part, l'unité cardiographique et, d'autre part, l'identité des cardiogrammes avec les tracés de pression intra-ventriculaire... Les cardiogrammes de ce type, obtenus *constamment* dans des *conditions définies*, sont dès lors susceptibles de comparaison et d'interprétation. La cardiographie, unifiée, devient par là pratiquement utile » (François-Franck, *loc. cit.*). Déjà la cardiographie clinique est reprise sur la base de la « méthode de Pachon ».

10° J'ai introduit (1909) dans la méthodique sphygmomanométrique un instrument, l'*oscillomètre*, qui est aujourd'hui extrêmement répandu dans la pratique médicale hospitalière comme dans la pratique médicale privée. Au point de vue physique, cet instrument original a apporté la solution *complète* et *simple* — on a même écrit « élégante » — d'un problème technique intéressant fondamentalement la sphygmomanométrie : c'est la première réalisation d'un appareil élastique à coefficient de résistance non seulement constant, mais encore sensiblement nul, à quelque régime de pression qu'il fonctionne. Au point de vue

pratique médical, l'oscillomètre exerce, depuis qu'il est en usage, une influence considérable sur l'extension des mesures journalières de la pression artérielle chez l'homme. Il m'a permis, en particulier, d'établir un *critère sphygmomanométrique d'entraînement* ou *de valeur physique fonctionnelle*, d'un intérêt immédiat et important par ses applications sociales.

Parallèlement à mon œuvre scientifique, dont je viens de marquer quelques-uns des traits principaux, je revendique d'avoir fait œuvre positive d'enseignement.

L'enseignement collectif que j'ai fait à la Faculté de médecine de Bordeaux, de 1895 à 1904, soit dans mes conférences comme agrégé de physiologie, soit dans mes cours comme chargé d'un cours complémentaire de physiologie, eut les mêmes caractéristiques que mes recherches personnelles : physiologique quant à la lettre, médical quant à l'esprit. Cet enseignement fut toujours très suivi.

Dans la mesure des moyens à ma disposition, et dans les diverses fonctions que j'ai occupées soit à la Faculté de médecine de Bordeaux (1895-1904), soit au Laboratoire de physiologie générale de l'école des Hautes-Etudes au Muséum national d'Histoire naturelle (1904-1908), soit au Laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine de Paris (depuis 1908), je me suis toujours préoccupé de faire également de l'enseignement pratique de laboratoire, de faire naître et de développer autour de moi le goût des recherches physiologiques, d'initier et de former des élèves à la discipline et aux méthodes de la physiologie. Ces élèves directs, dont la plupart ont été aussi pour moi des collaborateurs, se nomment : J.-P. Gachet, V. Le Moal, F. L'Herminier, R. Moulinier, M. Guibaud, L. Delalbre, J. Beyne, J. Goéré, C. Turlais, H. Busquet. Quelques-uns d'entre eux sont, à leur tour, déjà des maîtres dans nos Facultés ou nos Écoles de médecine : j'écris ici leurs noms avec fierté.

Élève d'abord de l'École de médecine de Poitiers (1886), puis, dès ma deuxième année d'études, de la Faculté de médecine de Paris, porté spontanément vers la recherche physiologique, j'ai eu deux maîtres : les professeurs Charles Richet et E. Gley.

C'est au laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine de Paris que j'ai poursuivi, de 1889 à 1892, mes recherches sur le rôle du cerveau dans la respiration; puis plus tard, en 1893 et 1894, réalisé avec J. Carvallo mes expériences sur l'extirpation de l'estomac chez le chien et chez le chat. C'est encore, récemment, dans ce laboratoire que j'ai poursuivi avec H. Busquet mes travaux sur les actions d'ions et le rôle du calcium dans l'inhibition cardiaque. En m'appelant à l'honneur de diriger son laboratoire depuis 1908, mon maître le professeur Charles Richet m'a, par cette haute marque de confiance, constitué un des meilleurs titres que je puisse revendiquer dans cet Exposé.

Depuis le jour où la soutenance de ma thèse me créa un titre d'estime près de lui, le professeur E. Gley n'a cessé de s'employer avec un zèle affectueux au développement de ma carrière physiologique. Il m'a fait l'honneur de m'associer à ses travaux sur la fonction anticoagulante du foie. Ses conseils m'ont toujours trouvé attentif : ils m'ont souvent et heureusement dirigé. A ce maître je dois surtout d'avoir pu, à une heure difficile de ma vie, rester dans la carrière scientifique; ce sont ses efforts qui ont réussi à me restituer l'outil de travail un instant glissé des mains. Ce m'est un plaisir égal à mon devoir de lui rendre ici un hommage public de profonde gratitude.

Il m'est doux également d'adresser un témoignage de reconnaissance émue à ceux qui furent alors mes bienfaiteurs : à M. Joseph Chaumié, ancien ministre de l'Instruction publique, à M. Charles Bayet, Directeur de l'Enseignement supérieur, à MM. Antonin Dubost et Paul Doumer, anciens présidents de la Commission du budget au Sénat et à la Chambre des députés, à M. le sénateur Dr Léon Labbé et M. le député Marcel Sembat, dont l'intervention au Parlement fut déterminante pour faire créer la maîtrise de conférences de physiologie générale qui me fut attribuée sur la proposition de Marey, président de la section des sciences naturelles à l'Ecole des Hautes-Etudes. Aussi comme disciple, je salue avec un sentiment de respectueuse reconnaissance la mémoire de l'illustre savant, dont les livres ont formé mon esprit, et dont l'estime a, comme une auréole, enveloppé une heure mon œuvre.

Et, maintenant, un mot de conclusion et de synthèse. Je cessais à peine d'être étudiant, quand j'ai entendu Pasteur donner à la jeunesse ce conseil : « Vivez dans la paix sereine des laboratoires et des bibliothèques[1] ». J'ai suivi l'enseignement de cette parole. En ne me mêlant pas davantage aux bruits du dehors, mon intérêt immédiat a pu parfois en souffrir : peu importe si, dans la mesure des moyens à ma disposition, j'ai rempli utilement pour la collectivité ma fonction de chercheur et d'éducateur scientifique.

Mai 1911.

1. L. Pasteur, *In* Discours prononcé à la Sorbonne, à l'occasion de son Jubilé, le 27 décembre 1892.

EXPOSÉ ANALYTIQUE

SECTION I

RECHERCHES SUR LE ROLE DU CERVEAU DANS LA RESPIRATION

1. **Recherches sur la respiration dans les maladies mentales** (*C. R. Soc. de Biol.*, 5 mars 1892, t. XLIV, p. 207-211).

2. **Tracés graphiques de la respiration dans les maladies mentales** (*C. R. Soc. de Biol.*, 12 mars 1892, t. XLIV, p. 217-219).

3. **Recherches expérimentales et cliniques sur la fréquence et le rythme de la respiration** (*Th. doct. en méd.*, 18 mai 1892; Paris, Steinheil, 1 vol., 114 p., 30 fig.).

4. **Expériences sur le rôle du cerveau dans la respiration** (*Trav. du lab.* de Ch. Richet, t. II, p. 97-146; Paris, Alcan, 1893).

Ces recherches, qui forment l'objet de ma thèse inaugurale, ont fait connaître l'influence exercée normalement par le cerveau sur la régulation de la respiration. Lorsqu'elles furent entreprises, la question de savoir si le cerveau intervenait pour régler le rythme et la fréquence des mouvements respiratoires n'était même pas examinée dans les traités de physiologie. La notion de l'existence de *rythmes respiratoires en fonction de l'activité psychique*, c'est-à-dire des rapports qui relient l'intégrité du fonctionnement cérébral au jeu normal de la respiration, a non seulement aujourd'hui pénétré la physiologie, mais encore exercé

dans le domaine pathologique une influence déterminante sur l'évolution des conceptions pathogéniques de divers troubles respiratoires (théorie cérébrale de la respiration de Cheyne-Stockes).

Mon travail, auquel servent de base à la fois des faits d'ordre expérimental et d'ordre clinique, se divise en quatre parties :

Dans la *première partie*, je fais l'histoire des théories modernes sur la régulation du rythme respiratoire et cherche à démontrer leur insuffisance. Il m'a paru que c'était là un prélude nécessaire, car c'était par là même démontrer la légitimité de l'étude que j'allais entreprendre et en faire, par avance, pressentir l'intérêt.

Dans la *deuxième partie*, j'ai abordé directement la détermination du rôle du cerveau dans la respiration par la méthode expérimentale. J'y rapporte une série d'expériences personnelles d'écérébration, d'excitation et d'ablation des tubercules bijumeaux chez le pigeon. J'y fais, en outre, l'étude détaillée de l'influence particulière de la morphine sur la respiration. Des faits nouveaux démontrés par mes recherches sur l'excitabilité des centres bulbaires et sur l'activité réflexe de la moelle pendant l'intoxication morphinique jettent un jour particulier sur le déterminisme des effets respiratoires de la morphine, qui doivent être essentiellement rapportés à l'intoxication cérébrale. Dans ces conditions, en raison du fait que le cerveau, organe directement excito-moteur aussi bien qu'organe réflexe, se trouve sous l'influence de la morphine très diminué dans sa fonction excito-motrice et relativement respecté dans son pouvoir réflexe, l'étude des modifications respiratoires dans le morphinisme aigu n'est autre dès lors que l'étude de la respiration privée de l'action excitatrice cérébrale. Cette étude devient ainsi une méthode indirecte capable, sinon d'apprendre à le connaître entièrement, du moins de donner des indications utiles sur le rôle qu'exerce à l'état normal le cerveau, organe excito-moteur, sur la respiration.

Dans la *troisième partie*, je rapporte les résultats entièrement originaux d'une longue étude que j'ai faite de la respiration dans les maladies mentales. En apprenant à connaître les modifications de la respiration chez les psychopathes, j'ai pensé qu'il me serait possible dans une certaine mesure de déterminer ainsi par une méthode indirecte le rôle normal du cerveau dans la respiration. C'était, d'une part, un appui et un contrôle pour la recherche expérimentale ; la connaissance des troubles pathologiques produits par l'organe malade contribuait une fois de plus, d'autre part, à faire connaître le rôle normal exercé par l'organe sain.

Dans la *quatrième partie*, faisant la synthèse des faits constatés soit dans les expériences de laboratoire, soit dans les observations cliniques, j'ai exposé la théorie cérébrale de la respiration périodique et du phénomène de Cheyne-Stockes.

I

Théories réflexe et chimique de la régulation de la respiration : leur insuffisance.

La première partie de mon travail, consacrée à faire l'exposé et l'histoire des théories *réflexe* et *chimique* de la régulation de la respiration, et surtout à démontrer leur insuffisance, est d'ordre exclusivement critique. Quand je l'ai écrite, c'était sur la question un essai original de critique expérimentale. Une telle étude vaut par la richesse et l'exactitude de la documentation; elle vaut aussi par la coordination et la discussion critique même des faits. A ces divers titres il me faudrait, pour la faire exactement connaître, la reprendre entièrement ou à peu près : je ne le puis ici. Je me bornerai à dire que j'y revendique pour Brown-Séquard le mérite de la théorie chimique, dont l'originalité est ordinairement attribuée à Rosenthal — ce qui est « une injustice en même temps qu'une erreur de fait »; — que je me suis efforcé, dans l'histoire de la théorie réflexe, de mettre à la haute place qu'elle doit occuper l'œuvre de Marshall-Hall (1837), qui se fit une idée extrêmement précise de l'importance et du rôle des excitations des nerfs sensibles et, en particulier, du trijumeau dans la régulation de la respiration. J'y rapporte, avec texte justificatif, un fait intéressant d'histoire de la physiologie, à savoir que l'apnée de Rosenthal (1862) trouva sa première réalisation dans une très ancienne expérience de Hook (1667). J'y démontre surtout que ni l'état qualitatif du sang, ni les excitations venues de la périphérie médullaire, qui sont des facteurs intervenant, certes, sans conteste dans la régulation de la respiration, ne peuvent et ne doivent être considérés comme les éléments exclusifs de la régulation du rythme respiratoire. En dehors de l'état qualitatif du sang, en dehors de la périphérie sensible médullaire, il existe encore, et l'on doit chercher d'autres éléments de régulation.

II

Le rôle du cerveau dans la respiration, déterminé par la méthode expérimentale.

Flourens avait dénié au cerveau tout rôle quelconque dans la respiration. Les expériences de Fritsch et Hitzig sur les effets moteurs produits par l'excitation électrique de régions déterminées de l'écorce cérébrale amenèrent à faire l'étude spéciale des effets respiratoires de ces excitations (Danilewsky, Lépine et Boche-

fontaine, Ch. Richet, François-Franck). François-Franck a résumé, en 1887, les résultats de ses recherches dans les propositions suivantes : « Il n'y a pas de points corticaux dissociables correspondant les uns aux mouvements du larynx, les autres aux mouvements du diaphragme. — On ne trouve pas davantage de points commandant à l'inspiration ou à l'expiration à la surface des circonvolutions. — Il est même peu vraisemblable qu'on soit conduit à admettre des centres respiratoires dans les circonvolutions, chacun des points excitables de la zone motrice pouvant provoquer les modifications respiratoires indiquées » (*Leçons sur les fonctions motrices du cerveau*, p. 148). L'existence des centres cérébraux respiratoires à localisations déterminées, décrits par Newell-Martin et Booker (1878), Christiani (1880), Unverricht (1888) et Preobraschensky (1890), reste en effet problématique. Mais tout ceci n'excluait en rien le fait que le cerveau, par son activité psychique constante, pût commander à des besoins particuliers de la respiration et constituer précisément — comme Ch. Richet venait d'en émettre la suggestion (*Revue scientifique*, 1890, 2e sem., p. 321-328) — la cause de la « respiration de luxe » découverte et décrite par A. Mosso. C'est de ce point de vue que j'ai poursuivi mes recherches personnelles.

1. — Effets de l'écérébration sur la respiration.

Mes expériences ont porté sur les pigeons, qui tolèrent si bien — comme Flourens l'a montré — la destruction des lobes cérébraux.

La respiration normale du pigeon est (fig. 1) une respiration dont le rythme

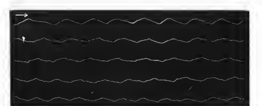


Fig. 1. — Tracé de la respiration normale chez le pigeon (enregistrée avec le petit explorateur thoracique à 2 ampoules de Marey : ligne ascendante = inspiration, ligne descendante = expiration). La longueur du tracé représente une durée de 15 secondes.

dans le temps est régulier, le rythme dans l'espace analogue à celui de la respiration des mammifères, c'est-à-dire que l'expiration est sensiblement plus longue que l'inspiration; la fréquence est de 36 à 40 respirations par minute.

La respiration après l'écérébration est (fig. 2 et 3) très sensiblement diminuée de fréquence. De 36 à 40 respirations à l'état normal, la fréquence n'est plus que

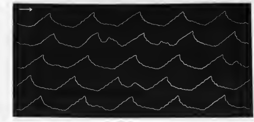


Fig. 2. — Tracé de la respiration du pigeon écérébré, une demi-heure après l'écérébration.
La longueur du tracé représente une durée de 15 secondes.

de 20 à 25 respirations par minute. L'ablation des lobes cérébraux chez le pigeon réduit, en somme, la respiration aux 2/3 de sa valeur normale. Le rythme dans le temps reste régulier; le rythme dans l'espace n'est pas sensiblement modifié. Des phénomènes mécaniques de la respiration la fréquence seule se trouve diminuée pour une certaine part.

Le tracé de la figure 3 ressemble entièrement à celui de la figure 2. C'est là un

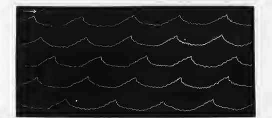


Fig. 3. — Tracé de la respiration du pigeon écérébré, vingt-quatre heures après l'écérébration.
La longueur du tracé représente une durée de 15 secondes.

fait fort important. Car il démontre que les modifications survenues dans la fréquence respiratoire, soit une demi-heure soit vingt-quatre heures après l'écérébration, sont dues exclusivement à la suppression des lobes cérébraux ou, si l'on

préfère, au traumatisme cérébral, et non aux conditions contingentes qui ont accompagné l'acte opératoire : hémorragie, compression par des caillots, chute de la température, etc. Si, par exemple, les modifications de fréquence de la respiration une demi-heure après l'écérébration étaient dues à l'hémorragie post-opératoire, elles n'auraient plus lieu de se manifester identiques vingt-quatre heures après chez un animal parfaitement reposé. Aussi bien est-ce précisément parce qu'il eût pù paraître légitime d'invoquer dans le premier cas (fig. 2) l'hémorragie, dans le deuxième cas (fig. 3) la chute de la température, comme cause de la diminution de fréquence, qu'il était intéressant de comparer la respiration chez l'animal écérébré une demi-heure et vingt-quatre heures après le traumatisme. On voit ainsi que la diminution de fréquence respiratoire est étroitement fonction de la suppression des lobes cérébraux.

Les effets respiratoires de l'écérébration ne sont pas, d'autre part, le fait d'une inhibition partielle due à l'irritation exercée à distance sur les centres respiratoires

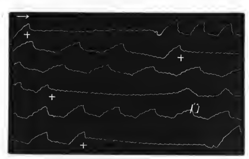


Fig. 4. — Pigeon écérébré. En + excitations électriques dans le cloaque : Arrêt de la respiration en expiration.

La longueur du tracé représente une durée de 15 secondes.

par la lésion traumatique cérébrale. Ce qui démontre qu'il s'agit bien, en réalité, d'une suppression de fonction cérébrale et non pas d'une inhibition partielle des centres respiratoires excito-moteurs, c'est que ces centres sont restés absolument sensibles aux excitations périphériques ou centrales (fig. 4). Le bulbe rachidien a conservé intact également son pouvoir réactionnel vis-à-vis de la température extérieure (fig. 5). Or si, dans les expériences d'écérébration, les centres respiratoires se trouvaient en état d'inhibition partielle, les réactions qu'ils commandent à l'état normal ne devraient plus s'exercer dans leur intégrité. L'expérimentation

démontrant que ces réactions subsistent chez le pigeon écérébré comme chez le pigeon normal, il est légitime de conclure que le pouvoir excito-moteur des centres respiratoires n'est nullement inhibé — même partiellement — par l'écérébration. Dès lors les troubles respiratoires consécutifs à cette dernière sont dus à la suppression d'une fonction exercée normalement par le cerveau. C'était là le fait important à fixer.

En résumé, d'expériences sur les pigeons il résulte que :

1° *L'écérébration diminue presque de moitié la fréquence des mouvements respiratoires*;

2° *Cette diminution de fréquence respiratoire dépend de la suppression des lobes cérébraux, c'est-à-dire du traumatisme cérébral, et non de l'hémorragie, de la compression ou de l'hypothermie consécutives à l'acte opératoire*;

3° *Elle dépend, d'autre part, de la suppression d'une fonction exercée normalement par le cerveau et non d'une inhibition partielle des centres respiratoires*

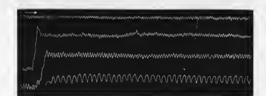


Fig. 5. — Pigeon écérébré. Mis à l'étuve à 60 degrés. Polypnée thermique.
[Lire le tracé de bas en haut. La longueur du tracé représente une durée de 15 secondes.

excito-moteurs. Ce qui le démontre, c'est l'intégrité du pouvoir réactionnel de ces centres (excitations périphériques ou centrales, influence de la température extérieure).

2. — Effets respiratoires de l'excitation et de l'ablation des tubercules bijumeaux chez le pigeon.

Markwald a accordé aux tubercules quadrijumeaux une action régulatrice sur la respiration; d'après lui, les ganglions des tubercules quadrijumeaux postérieurs possèdent un tonus naturel et sont capables de suppléer à l'absence des pneumogastriques (*Zeitschr. f. Biol.*, XXVI, 285, 1890). J'ai pu produire, chez le pigeon, l'arrêt de la respiration par l'excitation du tubercule bijumeau droit : après une inspiration convulsive, la respiration s'arrête en expiration, et cet arrêt se prolonge un certain temps après la cessation de l'excitation. La destruction des

tubercules bijumeaux produit des effets polypnéiques tout à fait remarquables (fig. 6, 7 et 8).

On peut considérer que ces faits apportent un appui à l'opinion de Langendorff qui a admis (1877) d'une manière générale dans les tubercules

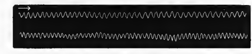


Fig. 6. — Pigeon. Destruction des tubercules bijumeaux : polypnée.
La longueur du tracé représente une durée de 15 secondes.

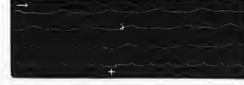


Fig. 7. — Pigeon écérébré : respiration ralentie (lignes supérieures). En + destruction du tubercule bijumeau droit ; accélération de la respiration.
La longueur du tracé représente une durée de 15 secondes.

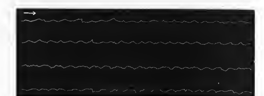


Fig. 8. — Pigeon écérébré. Destruction des tubercules bijumeaux : polypnée.
La longueur du tracé représente une durée de 15 secondes.

quadrijumeaux l'existence de centres modérateurs. Ils acquièrent de l'intérêt surtout en ce qu'ils s'ajoutent aux résultats de Markwald pour démontrer expressément que les tubercules quadrijumeaux ne sont pas des organes indifférents vis-à-vis de la fonction respiratoire, *mais qu'ils exercent sur la*

respiration une action régulatrice constante, soit à titre de centres modérateurs proprement dits, soit en raison de leurs connexions intimes avec les voies sensorielles : l'anatomie a montré, d'ailleurs, des conducteurs partis de ces ganglions pour aller se mettre en rapport avec les noyaux bulbo-médullaires.

3. — Effets de la compression cérébrale sur la respiration.

J'ai fait, chez le lapin, quelques expériences de compression cérébrale dans les conditions suivantes :

Le crâne est trépané sur la région latérale droite, l'orifice de 5 millimètres de diamètre laisse juste pénétrer l'extrémité inférieure d'une seringue à hydrocèle; les méninges sont incisées, laissant à nu la substance cérébrale. On enfonce la canule de la

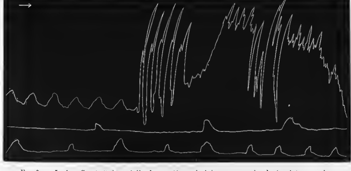


Fig. 9. — *Lapin* : Compression cérébrale : arrêt respiratoire avec reprise lente et progressive de la respiration.
Lire le tracé de haut en bas Durée du tracé : 21 secondes.

seringue remplie d'eau par l'orifice trépané, l'injection est faite lentement : dès le début de l'injection se produisent des mouvements convulsifs, l'arrêt de la respiration se produit après l'injection de 4 centimètres cubes de liquide (fig. 9).

Ces effets respiratoires sont intéressants à rapprocher, au point de vue physiologique, de ceux que l'on obtient dans les expériences d'excitation électrique de la substance corticale. Au point de vue pathologique, ces expériences mettent en relief l'importance des troubles respiratoires comme élément symptomatique réactionnel de la sensibilité de l'organe cérébral aux

excitations mécaniques ; ils constituent aussi un commentaire explicatif particulier des cas cliniques d'encéphalocèle, dans lesquels la compression digitale de la tumeur peut produire des syncopes cardiaque et respiratoire.

4. — Étude de l'action de la morphine sur la respiration.

L'analyse que j'ai faite de l'action de la morphine sur la fréquence et le rythme de la respiration a servi de base au développement didactique qu'a donné à ce sujet le professeur G. Pouchet dans son ouvrage magistral (*Leçons de Pharmacodynamie et de matière médicale*, Paris, O. Doin, éd., 1901, t. II, p. 672 et suiv.).

Le déterminisme des effets respiratoires de la morphine a fait l'objet, de ma part, d'une conception nouvelle. C'est dans mon travail que se trouve, pour la première fois, démontré que l'on ne saurait accorder une origine exclusivement bulbaire aux effets respiratoires de la morphine, mais que *la morphine agit sur la respiration essentiellement en tant que poison cérébral, en diminuant ou en supprimant l'action excitatrice normale du cerveau sur la respiration* [1]. Ce que j'ai traduit dans cette formule : Étudier les effets respiratoires de la morphine, c'est étudier la respiration privée de la stimulation normale qu'exerce le cerveau sur cette fonction.

A. — Action de la morphine sur la fréquence de la respiration.

Déjà L. Calvet (1876) avait décrit deux phases dans l'action de la morphine sur la respiration : une première phase d'accélération, une seconde phase de ralentissement. Mes expériences personnelles chez le chien m'ont conduit aux conclusions suivantes :

1° *La morphine à doses modérées produit des modifications dans la fréquence de la respiration* ;

2° *Ces modifications présentent très nettement deux phases. Dans une première phase, qui coïncide avec un état général d'excitation de l'animal, la respiration est augmentée de fréquence. Cette phase dure de vingt à trente minutes. Dans une seconde phase, qui coïncide avec le sommeil narcotique, la respiration est diminuée de fréquence. Cette phase est de beaucoup la plus importante comme durée, elle dure autant que le sommeil lui-même* ; *d'autre part, la diminution de fréquence de la respiration atteint le tiers et parfois même la moitié de la valeur normale* ;

3° *Les modifications de fréquence de la respiration se présentent avec un état plutôt exagéré de la réflectivité médullaire et une persistance de la réflectivité psychique.*

1. On comprend ainsi que la morphine soit, par excellence, le calmant des dyspnées douloureuses, grâce à sa double action *eupnéique* et *analgésique* s'exerçant sur un même organe : la cellule cérébrale.

Les figures 10 et 11 donnent nettement l'image de la grandeur et de l'évolution d'action de la morphine sur la fréquence respiratoire chez le chien.

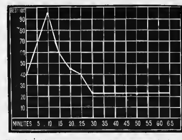


Fig. 10. — *Chien* de 4 kilogrammes : Injection sous-cutanée de 2 *centigrammes* de chlorhydrate de morphine (solution à 1 p. 100). Courbe de fréquence de la respiration. Sur l'abscisse sont portés les temps écoulés depuis l'injection.

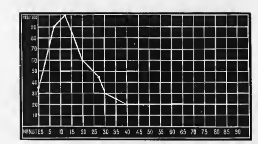


Fig. 11. — *Chien* de 10 kilogrammes : Injection sous-cutanée de 5 *centigrammes* de chlorhydrate de morphine (solution à 1 p. 100). Courbe de fréquence de la respiration. En abscisse, temps écoulés depuis l'injection.

B. — Action de la morphine sur le rythme de la respiration : respiration périodique.

Filehne a signalé (1879) le rythme périodique que présente la respiration de l'animal soumis à l'intoxication par la morphine.

En ce qui concerne sa manifestation objective, j'ai démontré l'influence tout à fait remarquable d'un facteur particulier, le *silence* ou le *bruit*, pour faire

apparaître ou disparaître chez le même animal, dans de mêmes conditions apparentes, le rythme périodique de la respiration. L'animal morphiné (chien ou lapin) ne présente pas, en effet, nécessairement un type périodique de respi-



Fig. 12. — *Lapin.* Injection de 5 centigrammes de morphine. *Respiration périodique.*
Le tracé représente une durée de 25 secondes.

ration : la respiration peut être simplement ralentie. La manifestation du type respiratoire périodique n'est pas, d'autre part, liée étroitement à la dose : de faibles doses peuvent le faire apparaître, des doses plus fortes peuvent ne pas le provoquer. Ces données, ressortant très nettement de mes expériences, et mises en relief par ces expériences, j'ai été amené, après des séries multiples de tâtonnements, à découvrir l'influence spéciale d'une condition qui, indépendante de l'agent toxique, peut, en agissant sur l'état d'activité cérébrale de l'animal en



Fig. 13. — *Lapin.* Injection de 10 centigrammes de morphine. *Respiration périodique.*
Le tracé représente une durée de 22 secondes.

expérience, favoriser dans une grande mesure l'apparition de la respiration périodique. Cette condition, c'est le calme parfait du laboratoire. Si tout, dans le voisinage de l'animal morphiné, est absolument tranquille, si aucun bruit extérieur ne vient à aucun moment réveiller son cerveau endormi, alors on aura

beaucoup de chances pour voir se produire la respiration périodique. Si, au contraire, il se fait dans la salle où se passe l'expérience un va-et-vient de personnes qui circulent, si de cette salle l'on peut entendre les gémissements de quelque autre animal, dès lors le sommeil narcotique, qui laisse intacte la réflectivité psychique (on en a justement ici la preuve), sera constamment troublé : l'animal redressera la tête à tout instant, il réagira sans cesse aux excitations extérieures, et la respiration périodique ne se montrera pas. Le calme parfait du laboratoire constitue donc, en l'occurrence, une condition expérimentale qui favorisera dans une très large mesure l'apparition de la respiration périodique. Quand celle-ci même s'est établie, le moindre bruit la fait disparaître; c'est là une expérience fort simple, et qui réussit toujours. Et si j'insiste sur ces faits, c'est que j'ai longtemps recherché pourquoi, chez un même animal, le lapin, par exemple, je ne voyais plus survenir avec les mêmes doses, le même manuel opératoire, la respiration périodique qui s'était manifestée dans de précédentes expériences. La raison ou, du moins, l'une des raisons de ce *pourquoi*, qui permet à la respiration de prendre le type périodique, se trouve dans la condition expérimentale que je viens d'indiquer : *le silence du laboratoire*.

Cette constatation fut pour moi très suggestive ; elle devint le point de départ d'une conception personnelle sur le déterminisme intime de l'action respiratoire de la morphine, dont je repris dès lors l'étude expérimentale sur des bases nouvelles.

C. — La morphine agit sur la respiration comme poison cérébral.

Tout d'abord j'ai montré que l'action respiratoire de la morphine était

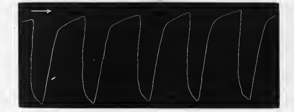


Fig. 14. — *Lapin* de 2 kilogrammes : Tracé de la respiration après la section des deux pneumogastriques (Inscription des variations de pression intra-trachéale : ligne descendante = inspiration, ligne ascendante = expiration).
Le tracé représente une durée de 15 secondes.

entièrement indépendante des pneumogastriques. Tandis que la double vagotomie chez le lapin fait tomber la fréquence respiratoire à 17 et 18 respirations par

minute, la diminution de fréquence respiratoire chez le lapin vagotomisé et morphinisé peut aller jusqu'à 4 respirations par minute. Les tracés des figures 14, 15 et 16 permettent de juger, par comparaison, de l'influence de la vagotomie seule ou de la vagotomie associée à la morphinisation.



Fig. 15. — *Même lapin* que figure 14 : A reçu 10 centigrammes de chlorhydrate de morphine (sol. à 2 p. 100) en injection intra-péritonéale. *Ralentissement considérable* de la respiration (quinze minutes après).

Le tracé représente une durée de 25 secondes.

L'intoxication morphinique agit, on le voit, sur la respiration après et malgré la section des nerfs pneumogastriques. C'est-à-dire que la morphine, si elle



Fig. 16. — *Même lapin* que figures 14 et 15 : *Ralentissement extrême* de la respiration (cinquante minutes après l'injection de morphine).

Le tracé représente une durée de 25 secondes.

agit *après* et *malgré* la section de ces nerfs sur la respiration, agit normalement sur celle-ci *sans* l'intermédiaire de ces nerfs.

Que si la morphine agissait sur la respiration indépendamment des nerfs

pneumogastriques, elle n'en agissait peut-être pas moins indirectement sur la fréquence et le rythme de cette fonction par son action sur la température.

On sait l'influence prépondérante qu'exerce, parmi les diverses conditions physiologiques, la température sur la respiration. Dès lors, les modifications respiratoires observées dans l'intoxication morphinique ne pouvaient-elles être fonction de l'hypothermie consécutive à l'injection de morphine? C'était là une importante question à résoudre.

L'action de la morphine sur la température est mise en relief par les figures 17 et 18, qui représentent des courbes empruntées à mes expériences personnelles.

Outre le fait même de l'hypothermie, commun dans les deux cas, la comparaison de ces deux courbes fait remarquablement ressortir l'importance parti-

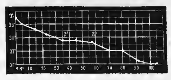


Fig. 17. — *Chien* de 7 kilogrammes : Injection intra-péritonéale de 4 centigrammes de morphine (sol. à 1 p. 100). Courbe de la température.

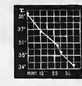


Fig. 18. — *Chien* de 390 grammes : Age : un mois. Injection intra-péritonéale de 1 centigramme de morphine (sol. à 1 p. 100). Courbe de la température.

culière de la réaction hypothermique chez les petits animaux qui, ayant plus de surface que les gros par rapport à l'unité de poids, perdent par rayonnement périphérique proportionnellement plus de chaleur.

L'étude simultanée des effets de la morphine sur la fréquence respiratoire et sur la température chez le chien et chez le lapin m'a permis d'établir l'indépendance des deux ordres de manifestations réactionnelles et de démontrer que les modifications de la respiration ne sont pas fonction de l'hypothermie dans le morphinisme aigu. C'est ce que met en évidence l'étude des courbes des figures 19, 20 et 21.

Les courbes des figures 19, 20 et 21 indiquent nettement que les modifications de la respiration, sous l'influence de la morphine, ne sont pas fonction de l'abaissement de la température. S'il en était ainsi, les deux courbes de la respiration et de la température devraient être parallèles. Il n'en est rien, la température baisse déjà alors que la respiration est en pleine phase de polypnée (fig. 21). Ce fait seul suffirait à contredire toute idée tendant à subordonner, dans le morphinisme aigu, la respiration à l'hypothermie. Mais encore, d'autre part, tandis qu'à

un moment donné la fréquence de la respiration prend une valeur qu'elle continue à conserver sensiblement constante pendant tout le sommeil narcotique, la température, au contraire, ne cesse de baisser progressivement jusqu'à la fin de la

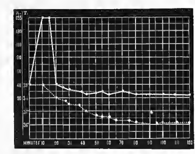


FIG. 19. — *Chien* de 5 kilogrammes. Injection intra-péritonéale de 5 centigrammes de morphine. Courbes de la température et de la fréquence de respiration. Non-parallélisme de ces courbes.

La ligne pointillée représente la température, la ligne continue représente la respiration.

narcose. Ce fait ressort nettement des courbes des figures 19, 20 et 21. Il permet de conclure de la façon la plus catégorique que si des deux éléments température et respiration il en est un qui, dans les conditions de ces expériences, est

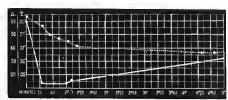


FIG. 20. — *Lapin* de 1.800 grammes : Injection intra-péritonéale de 5 centigrammes de morphine. Courbes de la température et de la fréquence de respiration. Non-parallélisme de ces courbes.

La ligne pointillée représente la température, la ligne continue représente la respiration.

Note. — Le lapin morphiné, comme le montre cette figure, ne présente pas la phase initiale d'accélération de la respiration.

subordonné à l'autre, c'est certainement la température qui subit l'influence de la diminution de l'activité respiratoire, mais non celle-ci qui dépend de la chute de température.

Les effets respiratoires de la morphine sont donc, d'une part, indépendants des nerfs pneumogastriques; d'autre part, ils sont également indépendants de l'abaissement de température. A ces résultats établis par mes recherches j'ai pu en ajouter d'autres, relatifs à l'état d'excitabilité des centres bulbaires chez l'animal morphiné.

On a rapporté, depuis Filehne, l'action respiratoire de la morphine à une diminution d'excitabilité des centres bulbaires sous l'influence de ce poison. En raison de la conception que je me faisais de l'origine cérébrale de la respiration périodique chez l'animal morphiné (manifestation pendant le calme extérieur, disparition sous l'influence du bruit), j'ai été amené à faire l'étude de la réactivité fonctionnelle des centres respiratoires bulbaires chez l'animal intoxiqué par la morphine et présentant la respiration périodique. Ces expériences sont particu-

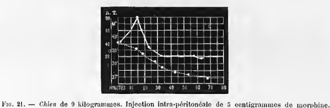


Fig. 21. — *Chien* de 9 kilogrammes. Injection intra-péritonéale de 5 centigrammes de morphine. Courbes de la température et de la fréquence de respiration. Non-parallélisme de ces courbes.
La ligne pointillée représente la température, la ligne continue représente la respiration.

lièrement importantes, pour fixer le déterminisme causal de l'action respiratoire de la morphine.

Extrait d'Expérience. — 13 janvier 1892. *Lapin.* Poids: 2.585 grammes. — 3 h. 18. Injection sous-cutanée de 10 centimètres cubes d'une solution de chlorhydrate de morphine à 1 p. 100.

3 h. 30. L'animal est très calme. Pas de période d'agitation. La respiration est immédiatement entrée dans la phase de diminution de fréquence: 15 respirations par minute. Rythme périodique. Les respirations se reproduisent par séries de deux ou de trois, chaque série s'accompagnant d'une assez longue pause respiratoire.

3 h. 50-4 h. 30. La respiration garde les mêmes caractères de fréquence et de rythme. L'état général du lapin est important à noter. Les réflexes sont conservés; l'excitation des pattes, de la queue, des oreilles, provoque des mouvements de retrait ou de flexion de ces organes. Des modifications fort importantes surviennent du côté de la respiration sous l'influence de diverses causes. *Si l'on siffle auprès de l'animal, si on lui passe sur la peau un corps chaud* (thermomètre sorti d'une étuve à 55 degrés) *ou un corps froid, si on lui frôle simplement la peau avec le manche d'un porte-plume, dans tous ces cas le rythme de la respiration perd son caractère périodique, augmente de fréquence et tend*

à se régulariser. D'autre part, le même courant électrique minimum (courant d'induction) qui, appliqué dans le rectum, avait produit chez le lapin avant toute injection de morphine l'arrêt de la respiration, produit encore ce même arrêt, dans les mêmes conditions, pendant la phase de respiration périodique. — Réflexe d'arrêt respiratoire sous l'influence de l'inhalation de chloroforme.

Extrait d'Expérience. — 6 février 1892. *Lapin.* Poids : 2.150 grammes. — 3 h. 10. — Injection intra-péritonéale de 5 centimètres cubes d'une solution de chlorhydrate de morphine à 2 p. 100, soit 10 centigrammes de morphine. Le lapin est immédiatement replacé dans une cage, qu'on a disposée près de la table d'expérience où sont les appareils enregistreurs, pour que l'animal y soit plus tranquille et plus à l'abri de toute excitation extérieure.

4 h.-5 h. — La respiration présente le rythme périodique ; les mouvements respiratoires arrivent par séries de deux, suivies d'une longue pause respiratoire : 16 respirations par minute L'animal est absolument calme, plongé dans un sommeil

Fig. 22. — *Lapin* morphiné, en phase de respiration périodique : En + excitation légère cutanée : *réactions respiratoires immédiates.*

narcotique profond; aucun mouvement spontané. Il réagit aux excitations extérieures : réflexes des membres, de la queue, des oreilles, conservés.

Si l'on siffle dans le voisinage de l'animal, la respiration perd son caractère périodique; de même si l'on frôle la peau du lapin avec un corps chaud (thermomètre que l'on vient de sortir d'une étuve à 60 degrés) *ou froid* (thermomètre que l'on a laissé quelques secondes sous un robinet d'eau froide); *de même si on lui passe simplement sur la peau de la région dorsale le manche d'un porte-plume.*

Dans tous ces cas la respiration perd son caractère périodique, devient plus fréquente et tend à se régulariser dans les limites qu'indique la figure 22. — De plus, l'arrêt de la respiration se produit sous l'influence de l'inhalation de chloroforme; il se produit aussi avec le même courant induit qui l'avait produit, au début de l'expérience, sur l'animal normal.

La valeur de la réactivité fonctionnelle des centres bulbaires de l'animal morphiné, en phase de respiration périodique, est telle, on le voit, que des excitations banales constituées par un léger bruit, un simple frôlement de la peau avec le doigt, le passage sous les narines d'une éponge à peine imbibée de quelques gouttes de chloroforme, provoquent des réactions respiratoires comme à l'état normal. Si la diminution d'excitabilité du bulbe (qu'on a simplement admise du fait même du ralentissement respiratoire) avait une valeur importante, à des *doses modérées mais suffisantes à produire la respiration périodique*, comment

expliquer que la même intensité minima de courant électrique qui produit, à l'état normal, l'arrêt de la respiration, produise encore le même arrêt, pendant le sommeil morphinique et en pleine phase de respiration périodique? Ce n'est pas, en définitive, dans une diminution d'excitabilité des centres bulbaires qu'il faut rechercher la cause de la moindre fréquence et du type périodique de la respiration chez l'animal morphiné.

Mais un centre *normalement excitable* peut recevoir *moins d'excitations*. La fonction à laquelle il commande n'en sera pas moins diminuée. Chez l'animal morphiné, l'apport moindre de stimulations vers le bulbe ne saurait tenir à un déficit d'excitations de la périphérie sensible générale médullaire : les réflexes sont conservés et même parfois exagérés; il ne tient pas davantage à un déficit d'excitations de la périphérie sensible spéciale pulmonaire : les nerfs pneumogastriques n'interviennent pas dans le mode d'action respiratoire de la morphine. D'un seul côté, les incitations motrices sont considérablement diminuées : *du côté cérébral*. La morphine, poison du cerveau, anéantit la spontanéité psychique. Il y a déficit des stimulations motrices qui vont normalement du cerveau au bulbe.

La morphine, en résumé, *agit sur la respiration en diminuant ou en supprimant l'action excitatrice cérébrale*.

Ainsi s'établit l'*origine cérébrale de l'action respiratoire de la morphine* et du même coup l'*origine cérébrale de la respiration périodique*. L'influence du calme extérieur à permettre la manifestation du rythme respiratoire périodique, l'influence du bruit à le faire disparaître, toutes choses qui ne s'expliquaient pas avec la théorie bulbaire, trouvent désormais une explication simple avec la théorie cérébrale du rythme périodique.

L'analyse physiologique par le poison, cette méthode de Claude Bernard, s'est montrée une fois de plus féconde. L'étude du déterminisme intime de l'action respiratoire de la morphine a mis en relief le rôle excito-moteur, l'influence dynamique qu'exerce normalement le cerveau sur la respiration.

III

Le rôle du cerveau dans la respiration, déterminé par la méthode clinique.

Recherches sur la respiration dans les maladies mentales.

L'étude des modifications respiratoires dans les maladies mentales m'est apparue comme le complément logique et le contrôle indispensable de mes recherches expérimentales. Elle constituait, dans ma pensée, une méthode indirecte de détermination du rôle exercé normalement par le cerveau sur la respiration.

Quand je publiai cette étude (1892), elle fut jugée comme un essai de « recherches très neuves sur la respiration dans les maladies mentales » (E. Gley, *Arch. de Physiol.*, 1892, V^e sér., t. IV, p. 750). Les conclusions que j'ai émises alors, contrôlées et acceptées par divers auteurs dans des recherches ultérieures, sont actuellement l'objet d'un enseignement classique en neuropathologie.

Mes recherches ont été poursuivies à l'asile Sainte-Anne, à Paris, dans le service d'admission du Dr Magnan, à qui je dois d'avoir pu les exécuter dans d'excellentes conditions, et qui m'a été surtout le guide le plus sûr pour le choix des malades-types à examiner, dans les divers groupes nosographiques des maladies mentales.

La conclusion synthétique que j'ai pu dégager d'un ensemble considérable de résultats particuliers, c'est qu'il n'existe pas de types respiratoires pour chaque groupe nosographique, mais qu'il existe des *rythmes respiratoires en fonction de l'activité psychique*. Cette démonstration ressort immédiatement déjà de l'étude de la respiration dans la paralysie générale.

Ce n'est pas la lésion anatomique univoque, mais bien *l'état d'activité fonctionnelle du cerveau qui commande au type respiratoire*. Les tracés des figures 23 et 24 sont très explicites à cet égard.

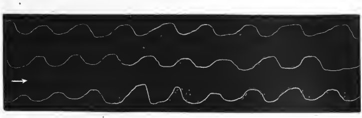


Fig. 23. — Mme Buch... Paralysie générale avec délire ambitieux. *Etat mental actif.*

(Respiration enregistrée avec le pneumographe de Marey : ligne descendante = inspiration, ligne ascendante = expiration). Durée du tracé . 20 secondes

La malade a une activité psychique intense, en proie constamment à un délire ambitieux au milieu duquel elle s'agite hallucinée, montrant à chacun et à chaque instant la série de ses trésors et devisant sur sa gloire actuelle. L'activité psychique de cette malade représente une valeur *augmentée*, par rapport à celle qui a constitué son état normal : la respiration accélérée reflète l'image de cette hyperactivité.

Il en est dans les diverses maladies mentales, comme dans le cas particulier de la paralysie générale. Ce n'est pas le type nosographique de la maladie, mais bien le syndrome *excitation* ou *état cérébral actif*, *dépression* ou *état cérébral lent* qui commande au *type respiratoire*. La démonstration en est nette-

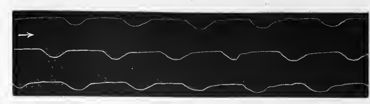


Fig. 24. — Mme Fouc... Paralysie générale avec apathie. *Etat mental lent.*
Durée du tracé : 20 secondes.

La malade est une paralytique générale, à forme vraiment paralytique ; absolument tranquille, elle ne quitte pas la chaise où elle est béatement assise, plongée dans une apathie parfaite. Si ses sens lui transmettent les excitations du monde extérieur, du moins son cerveau n'y réagit pas ou guère. L'activité psychique de cette malade représente une valeur *moindre*, par rapport à l'état normal : la longueur des pauses respiratoires contraste avec le rythme accéléré de la figure 23.

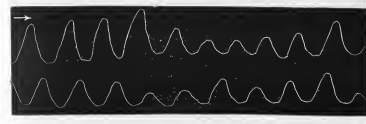


Fig. 25. — Mme Sag... Délire mélancolique avec idées de persécution. *Etat mental actif.*
Durée du tracé : 20 secondes.

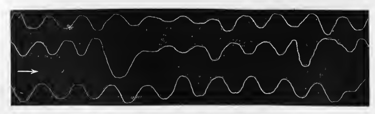


Fig. 26. — M. D... Alcoolisme avec hallucinations. *Etat mental actif.*
Durée du tracé : 20 secondes.

ment donnée par la comparaison des tracés des figures 25 et 26 avec le tracé de la figure 27.

Si on analyse dans le détail les tracés des figures 25, 26 et 27, on voit que : 1° à l'*état cérébral actif* correspond, dans les maladies mentales, une accélération de l'activité respiratoire, caractérisée par une augmentation dans la fréquence, dans la valeur du rapport $\frac{I}{E}$, en même temps que le rythme accéléré reste régulier ; 2° à l'*état cérébral lent* correspond, chez les psychopathes, un ralentisse-

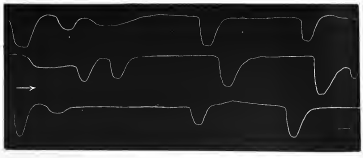


Fig. 27. — Mme Freh... Faible d'esprit avec dépression mélancolique. *Etat mental lent.*
Durée du tracé : 20 secondes.

La faiblesse intellectuelle et la dépression mélancolique s'ajoutent chez cette malade pour produire un état d'hypoactivité psychique très accentuée : la respiration est ralentie au point de présenter un *type périodique* irrégulier. Ce type périodique était *permanent* chez la malade.

ment de l'activité respiratoire, caractérisé par une moindre fréquence, une diminution du rapport $\frac{I}{E}$ avec pause respiratoire, qui peut se prolonger jusqu'à donner à la respiration le type de *respiration périodique*.

Là, comme dans l'intoxication par la morphine, avec la déficience cérébrale apparaît la respiration périodique. Donnée expérimentale et donnée clinique pouvaient et devaient, dès lors, être reliées dans une synthèse commune.

IV

Théorie cérébrale de la respiration périodique et du phénomène de Cheyne-Stockes.

La respiration périodique et le phénomène de Cheyne-Stockes qui s'y rattache étaient rapportés à des troubles bulbaires, constitués essentiellement par une *diminution de l'excitabilité des centres respiratoires* (Traube, Filehne).

Mes recherches expérimentales sur la respiration périodique de l'animal morphiné montraient que le type périodique du rythme respiratoire ne dépendait pas dans l'espèce de ce facteur, mais devait être étroitement rattaché à la diminution de l'activité fonctionnelle cérébrale chez l'animal intoxiqué par la morphine. Les résultats de mes recherches cliniques sur la respiration dans les maladies mentales contrôlaient et corroboraient exactement ceux acquis par mes recherches expérimentales. Ils démontraient, de leur côté, très explicitement les rapports étroits de l'activité fonctionnelle cérébrale avec la régulation du rythme respiratoire, la nécessité de l'intégrité psychique pour le jeu normal de la respiration.

Grâce à des recherches patientes, je trouvais alors dans la littérature médicale telle remarque ancienne de François-Franck (1877[1]) sur les rapports possibles du phénomène de Cheyne-Stockes avec l'absence de participation volontaire aux actes accomplis par le malade, telles notes cliniques et nécropsiques de Bernheim (1873[2]) qui pouvaient être considérées comme des arguments rétrospectifs en faveur de la conception nouvelle, déduite de mes recherches, du rôle de l'activité cérébrale dans la régulation du rythme respiratoire. Rapportant désormais ce rôle régulateur du cerveau dans la respiration non à des centres spécifiques déterminés, ne le limitant pas, en particulier, étroitement aux tubercules quadrijumeaux postérieurs, comme Markwald, mais le faisant fonction de l'activité cérébrale tout entière considérée dans son ensemble, j'écrivais : « En résumé, l'intégrité de l'activité psychique est nécessaire au jeu normal du rythme respiratoire. Et si le type de la respiration périodique peut se rencontrer dans des états physiologiques ou pathologiques aussi différents que le sommeil normal, l'urémie, la méningite tuberculeuse, la dépression mentale, l'intoxication morphinique, c'est que, dans toutes ces conditions diverses, il est l'image fidèle d'un syndrome commun, l'*insuffisance cérébrale* » (*Th. doct.*, p. 109). C'était, synthétiquement

1. *Journ. de l'anat. et de la physiol.*, 1877, p. 563 et 564.
2. *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 1873, p. 444-447, 492-496.

exposée, la *théorie cérébrale de la respiration périodique et du phénomène de Cheyne-Stockes*, qui en est une des formes.

Toute la série de faits solidaires, d'ordre expérimental et clinique, acquis par mes recherches ont abouti, en définitive, à établir le rôle de l'activité cérébrale dans la régulation du rythme respiratoire. Dans le Rapport sur le Prix Godard, qui me fut décerné par la Société de Biologie, en 1894, Charles Richet a écrit que « de ces nombreux documents résulte une grande loi de physiologie, dont l'originalité et l'importance ne pourront échapper à personne : c'est que le cerveau, organe des fonctions psychiques, règle en partie le rythme respiratoire » (*C. R. Soc. de Biol.*, 1894, t. XLVI, p. 857).

La théorie cérébrale du phénomène de Cheyne-Stockes, que j'ai fondée sur la notion nouvelle — directement dérivée de mes recherches — de la constance de rapports entre le fonctionnement cérébral et la régulation du rythme respiratoire, est aujourd'hui classique en neuropathologie.

---

5. **De la respiration périodique dans l'intoxication par le chloralose** (en collaboration avec Ch. Richet; *C. R. Soc. de Biol.*, 11 mars 1893, t. XLV, p. 287-289).

Comme complément, et aussi comme contrôle des résultats acquis par les recherches précédentes sur la fonction respiratoire du cerveau, il était particulièrement intéressant d'étudier l'influence propre du chloralose sur la respiration. Poison cérébral, laissant intacte la réflectivité bulbo-médullaire (Hanriot et Ch. Richet), le chloralose constituait un agent électif de dissociation du rôle spécial du cerveau dans la régulation du rythme respiratoire.

L'injection intra-veineuse de 0 gr. 15 de chloralose par kilogramme d'animal produit chez le chien la respiration périodique. Comme dans le cas de la morphine, le calme parfait autour de l'animal d'expérience favorise l'apparition du type respiratoire périodique, tandis que le bruit l'empêche de se manifester ou le fait disparaître.

L'étude simultanée des réflexes psychiques et bulbo-médullaires (qui juge le degré de réactivité réflexe des centres), du rythme cardiaque (qui juge le degré d'état asphyxique du sang, c'est-à-dire le besoin d'oxygène de l'organisme) et du rythme respiratoire, conduit aux résultats suivants :

a) La respiration périodique survient quand les centres nerveux supérieurs sont paralysés;

b) Cette paralysie des centres nerveux porte seulement sur leur spontanéité même, tandis que leur excitabilité réflexe peut encore être mise en jeu;

c) La respiration périodique apparaît comme le type de la respiration bulbo-

protubérantielle, déterminée par le seul automatisme de ces centres et *privée de toute action excitatrice cérébrale*.

Le rôle de la déficience cérébrale apparaît ainsi nettement dans le mécanisme de production du type respiratoire périodique. L'étude des troubles respiratoires dans l'intoxication par le chloralose s'ajoute à celle des troubles respiratoires dans l'intoxication par la morphine et dans les maladies mentales, pour affermir encore la conclusion générale de cette première série de recherches, à savoir :

« *Le cerveau exerce à l'état normal une influence permanente, un tonus régulier sur la fréquence et le rythme de la respiration : quand cette influence se supprime, la respiration de luxe tend à disparaître et le rythme périodique apparaît* » (*Th. doct.*, Paris, 18 mai 1892, p. 112).

SECTION II

RECHERCHES SUR LA DIGESTION

I

Sur l'extirpation expérimentale de l'estomac chez le chien et chez le chat.

(En collaboration avec J. CARVALLO.)

1. **Une observation de chien sans estomac** (*C. R. Soc. de Biol.*, 25 novembre 1893, t. XLV, p. 929-931).
2. **Recherches sur la digestion chez un chien sane estomac** (*Arch. de Physiol.*, janvier 1894, 5ᵉ sér., t. VI, p. 106-112; *Trav. du lab.* de Charles Richet, t. III, p. 445-457; Paris, Alcan, 1895.)
3. **De l'extirpation totale de l'estomac chez le chat** (*C. R. Soc. de Biol.*, 15 décembre 1894, t. XLVI, p. 794-797).
4. **De l'extirpation totale de l'estomac. — Une observation chez le chat** (*Arch. de Physiol.*, avril 1895, 5ᵉ sér., t. VII, p. 349-355).
5. **Présentation de pièces d'autopsie d'un chat sans estomac** (*C. R. Soc. de Biol.*, 1ᵉʳ juin 1895, t. XLVII, p. 429-430).
6. **Considérations sur la mort et l'autopsie d'un chat sans estomac** (*Arch. de Physiol.*, octobre 1895, 5ᵉ sér., t. VII, p. 766-770.)
7. **Contribution à l'étude des fonctions de l'estomac. De l'extirpation totale de cet organe chez le chat** (*Trav. du lab.* de Charles Richet, t. IV, p. 352-364; Paris, Alcan, 1898).

Czerny (*Beiträge zur operativen Chirurgie*, Stuttgart, 1878), avec l'aide de son assistant Kaiser, avait pratiqué l'extirpation de l'estomac chez le chien. L'animal avait survécu; sacrifié cinq ans après, au laboratoire de Ludwig, Ogata avait

donné la relation de l'autopsie in *Du Bois-Reymond's Archiv, Phys. Abth.*, 1883, p. 90: il restait un segment cardiaque de l'estomac. Et c'est toute l'histoire que l'on pouvait retrouver de cet animal. Pour quelque motif que ce fût, l'expérience de Czerny n'avait pas fixé l'attention médicale et les traités classiques ne la mentionnaient pas.

Cette expérience, reprise par J. Carvallo et moi en 1893, fut l'objet de notre part d'une *analyse physiologique* proprement dite :

Divers faits importants, soit au point de vue du rôle physiologique de l'estomac, soit au point de vue de la diététique ou de la séméiotique fonctionnelle gastrique, sont résultés de ces recherches :

a) Le chien (♂, 10 kilogrammes) se maintient, au bout de deux mois, en équilibre de nutrition avec une soupe composée de 250 grammes de viande (de (cheval) hachée et cuite, et de 150 grammes de pain ; l'animal consomme sa ration par petites portions, à intervalles successifs, et mâche longuement ;

b) La digestion du *lait seul* est imparfaite. Une nourriture exclusivement lactée est impuissante à maintenir l'animal en équilibre de nutrition ;

c) La digestion de la *viande cuite* est parfaite. Cela résulte non seulement de l'état physique des fèces d'aspect absolument normal, mais encore de nombreux dosages d'azote total faits comparativement dans les aliments et dans les fèces. Sur 10 grammes d'azote total alimentaire pris par l'animal, on n'en retrouve plus qu'une moyenne de 1 gramme dans les fèces. La viande cuite est donc bien digérée par le chien agastre ;

d) La digestion de la *viande crue* est, au contraire, imparfaite. Si la viande crue est donnée non hachée, on trouve dans les excréments des parties de nature entièrement musculaire. Si la viande crue est donnée hachée, la digestion de la viande crue est plus avancée, mais n'est pas complète ; on retrouve de nombreuses fibres musculaires non attaquées, qu'il est facile de dissocier dans les fèces ;

e) Le *tissu connectif* (tendons, aponévroses) est absolument inattaqué et se retrouve intact dans les fèces, tandis que chez un chien normal témoin il est bien digéré.

Le rôle digestif propre (chimique et mécanique) de l'estomac vis-à-vis d'éléments spéciaux (*lait, viande crue, tissu conjonctif*) et l'importance de ce rôle sont ainsi nettement mis en relief par l'analyse physiologique de l'animal agastre. En effet, si un tel animal peut, dans des conditions déterminées, parfaitement se maintenir en équilibre de nutrition, du moins sa *capacité fonctionnelle digestive vis-à-vis de tous ordres d'aliments est diminuée.* Aussi bien ai-je pu écrire que, si l'on s'est appuyé parfois sur la considération superficielle de la survie des animaux agastres pour dédaigner et considérer comme inutiles les fonctions chimiques gastriques, « c'est là une opinion extrême qui n'est nullement légitimée par les

observations de chiens sans estomac » (*Arch. de Physiol.*, 1894, 5e sér., t. VI, p. 111). Et j'ai montré comment « s'il est vrai, d'une part, que l'existence anatomique même de l'estomac n'est pas indispensable à l'organisation animale, il est non moins juste de penser, d'autre part, que, lorsque cet organe existe chez l'individu, il est utile, mieux encore nécessaire qu'il soit adapté à une fonction chimique à la fois peptique et antiseptique. Envisagées à ce point de vue, les fonctions peptique et antiseptique de l'estomac restent, dès lors, avec toute leur importance et leur caractère non pas seulement utile, mais nécessaire à l'état normal » (*loc. cit.*, p. 112). Et *par ce que l'animal sans estomac ne digère pas ou digère incomplètement*, on apprend justement à connaître *ce que l'estomac normal digère ou aide à digérer.* C'est l'originalité de ces recherches d'avoir fait cette démonstration.

Les données acquises par l'analyse expérimentale de la capacité digestive propre de l'animal agastre présentent, d'autre part, un intérêt évident et immédiat dans la diététique des dyspepsies gastriques et des opérés de gastrectomie totale, intervention que ces expériences ont déterminé la chirurgie à entreprendre.

La séméiologie fonctionnelle de l'estomac s'est même, dans ces dernières années, enrichie d'un procédé d'examen directement inspiré de la constatation faite, au cours de ces recherches, que le tissu conjonctif reste absolument inattaqué chez le chien sans estomac et se retrouve intact dans les fèces : la recherche systématique dans les fèces de fibres tendineuses et aponévrotiques (procédé de J.-C. Roux) est maintenant appliquée comme moyen de diagnostic fonctionnel d'insuffisance gastrique.

Enfin ces recherches sur le chien agastre ont démontré la *tolérance de la viande corrompue*, mise à putréfier à l'étuve à 37 degrés pendant vingt-quatre heures, par l'animal sans estomac. Là encore je me suis efforcé de mettre en garde contre l'interprétation excessive qui conclurait, dès lors, à l'inutilité du rôle antiseptique normal de l'estomac. Ce que démontre exactement et seulement cette expérience, « c'est que l'intestin, quand il existe seul, peut se protéger efficacement contre les intoxications alimentaires putrides, soit qu'il se suffise à lui-même ou qu'il soit aidé par la bile dans sa défense, soit qu'il soit aidé ou suppléé par divers organes tels que la rate et le foie, par exemple » (*Arch. de Physiol.*, 1894, 5e sér., t. VI, p. 110).

L'expérience d'extirpation de l'estomac, pratiquée par J. Carvallo et moi sur le chat, présente comme particularité d'avoir été la première expérience d'*extirpation absolument totale* de l'estomac. Les figures 28 et 29 qui reproduisent, d'une part, l'organe enlevé, d'autre part la pièce d'autopsie de l'animal (après six mois de survie), font la preuve objective de cette extirpation réellement totale.

Les résultats relatifs à l'*aptitude digestive*, signalés et démontrés par les recherches précédentes sur le chien sans estomac, se sont reproduits identiques

chez le chat agastre : « Dans les deux cas on observe une *digestion imparfaite du lait*, quand il est donné seul en ingestion; *digestion* également *imparfaite de la viande crue*; *digestion parfaite*, au contraire, *de la viande cuite*. Dans les deux cas, il peut y avoir équilibre nutritif pour une ration alimentaire convenable. Pour juger *in vivo* de la valeur aussi bien qualitative que quantitative de la digestion pancréatico-intestinale, les expériences de gastrectomie presque totale pratiquées sur le chien semblent donc avoir été suffisantes, puisque la gastrectomie absolument totale chez le chat a donné des résultats identiques » (*Arch. de Physiol.*, octobre 1893, 5e sér., t. VII, p. 768). Au point de vue de la *capacité fonctionnelle digestive* proprement dite, les phénomènes se sont donc répétés chez le chien et chez le chat.

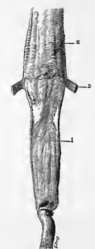




Fig. 28. — Estomac enlevé à un chat ♂ de 2 kg. par Carvallo et Pachon, le 20 novembre 1894.
(Extirpation nettement totale.)

Fig. 29. — Pièce d'autopsie du chat agastre, après six mois de survie.
Œ, œsophage;
D, diaphragme; I, intestin (duodénum).

Mais, *dans l'ordre des phénomènes sensitifs*, le chat agastre s'est trouvé présenter un phénomène nouveau très particulier et extrêmement important. Pendant sa survie post-opératoire (qui a été de six mois; elle eût pu durer plus longtemps, en maintenant le gavage) cet animal a présenté une remarquable *paresse à se nourrir*. Cette paresse, très nette pendant les deux premiers mois post-opératoires, semblait avoir disparu au troisième mois. Tandis que l'on avait été obligé jusqu'alors de suppléer souvent par le gavage à l'insuffisance de

l'alimentation volontaire, l'animal s'était mis à manger spontanément la nourriture qui lui était offerte, et constituée par une bouillie de lait, farine de riz, œufs et sucre.

Mais ce nouvel état de choses fut passager, et l'on dut reprendre le gavage, l'animal refusant de se nourrir spontanément. La survie dura dès lors ce que dura le gavage : six mois. Le gavage suspendu, l'animal succomba après treize jours d'inanition. Le chat agastre était capable de digérer les mêmes aliments, c'est-à-dire présentait *même capacité fonctionnelle digestive* que le chien sans estomac, *mais ne ressentait pas le besoin de manger*. L'histoire digestive du chat agastre répétait celle du chien sans estomac; seulement son histoire sensitive était autre : le chat agastre avait perdu toute sensation de faim.

Soit qu'on dût en rapporter le bénéfice au fait de l'extirpation absolument totale, soit qu'on dût en attribuer la cause à la sensibilité particulière du chat, l'extirpation de l'estomac chez cet animal a pu ainsi mettre en relief le rôle des impressions sensibles de la périphérie gastrique dans la manifestation normale de la sensation de faim, c'est-à-dire dans le mécanisme de production de l'appétit physiologique. Cette expérience se trouve d'accord, pour affirmer ce rôle, avec maintes observations d'ordre pharmacodynamique et aussi d'ordre neuropathologique. En dehors de la confirmation, dans l'ordre digestif, des résultats acquis par nos recherches sur le chien sans estomac, l'expérience du chat agastre a donc apporté un élément contributif important à la démonstration du rôle de la périphérie sensible dans le mécanisme complexe de production de la faim, c'est-à-dire d'une sensation interne qu'il y a un singulier intérêt physiologique à connaître, puisqu'elle est à la base de la nutrition.

Il serait assez superflu de marquer longuement ici l'heureuse et directe influence exercée sur la chirurgie de l'estomac par ces recherches, qui fixèrent immédiatement l'attention du monde médical et devinrent le point de départ des opérations de gastrectomie totale chez l'homme.

II

Sur le pouvoir protéolytique propre du duodénum.

(En collaboration avec J.-P. Gachet.)

1. **De la digestion de l'albumine par le duodénum** (*C. R. Soc. de Biol.*, 18 déc. 1897, t. XLIX, p. 1094-1096).

2. **Id.** (*Arch. de Physiol.*, avril 1898, 5e sér., t. X, p. 322-333).

Ces recherches ont fixé des types d'expériences, qui mettent facilement et nettement en évidence le pouvoir protéolytique propre du duodénum.

Une quantité déterminée d'albumine d'œuf coagulée (20 à 30 centimètres cubes en forme de cylindre) est introduite *in vivo* dans le duodénum, que l'on ferme aux deux extrémités par de fortes ligatures, ou mieux que l'on isole tout à fait en le sectionnant au delà de deux ligatures. L'examen de la digestion intra-duodénale est fait à l'autopsie de l'animal, sacrifié six heures après.

1. *Chiens à jeun* : *Malaxation duodénale.* — Avant toute introduction d'albumine, la muqueuse duodénale est mise par une forte malaxation préalable hors d'état d'agir, de façon à résoudre une question importante préalable, à savoir si le pancréas est susceptible d'exercer dans le duodénum *in vivo* une action protéolytique propre *chez l'animal à jeun.* A l'autopsie, six heures après, *aucune digestion notable* d'albumine : *le suc pancréatique n'intervient donc pas chez l'animal à jeun.* Voyons, d'ailleurs, si la malaxation duodénale est susceptible d'empêcher ce suc d'agir.

2. *Chiens en digestion* : *Malaxation duodénale.* — Avant l'introduction intra-duodénale de l'albumine l'animal a reçu à manger 2 kilogrammes de viande pulpée de cheval. A l'autopsie, six heures après, *digestion très abondante* de l'albumine introduite (22-27 centimètres cubes sur 30). La malaxation duodénale n'empêche donc ni directement ni indirectement la manifestation d'activité du suc pancréatique, quand celui-ci a lieu d'intervenir. C'est-à-dire que toute action digestive se passant *in vivo* dans le duodénum isolé de l'animal à jeun peut et doit être rapportée à l'activité propre de la muqueuse duodénale.

3. *Chiens à jeun* : *Pas de malaxation duodénale.* — Cette fois, tout traumatisme de la muqueuse duodénale est évité avec grand soin, de façon à permettre la manifestation de toute activité propre des glandes du duodénum. A l'autopsie, six heures après l'introduction intra-duodénale de l'albumine, *digestion notable* (16-18 centimètres cubes sur 30). Le pouvoir protéolytique propre du duodénum apparaît nettement.

4. *Chiens à jeun : Ligature préalable des canaux pancréatiques.* — C'est, si l'on veut, l'expérience cruciale et suffisante. Introduction d'ovalbumine coagulée dans le duodénum isolé. Respect de l'intégrité de la muqueuse duodénale. A l'autopsie, six heures après, *digestion notable* d'albumine (14-17 centimètres cubes sur 30). L'activité protéolytique propre du duodénum est décisivement démontrée.

La muqueuse duodénale délivre donc un suc digestif doué d'activité protéolytique manifeste. Ces expériences, qui l'établissent, sont *simples* et *démonstratives*. Leur réalisation parfaite tient toutefois à deux conditions importantes que j'ai pris soin de signaler. La première consiste à éviter de prendre dans l'une quelconque des ligatures exigées par l'expérience un vaisseau important, ce qui restreindrait la circulation du duodénum et pourrait fâcheusement retentir sur son activité glandulaire. La seconde consiste à pratiquer le plus aseptiquemen possible toute l'expérience, l'infection mettant immédiatement les glandes digestives en état d'insuffisance.

III

Sur le pouvoir digestif des extraits de pancréas d'animaux à jeun.

(En collaboration avec J. CARVALLO.)

1. **De l'activité digestive du pancréas des animaux à jeun normaux et dératés** (*C. R. Soc. de Biol.*, 17 juin 1893, t. XLV, p. 641-645).

2. **Expériences sur le pouvoir digestif du pancréas dans l'état de jeûne chez les animaux normaux et dératés** (*Arch. de Physiol.*, oct. 1893, V^{e} sér., t. V, p. 633-640).

3. **Remarques sur l'action du pancréas des animaux à jeun** (*Arch. de Physiol.*, oct. 1893, V^{e} sér., t. V, p. 799-801).

4. **Pouvoir digestif du pancréaa dans l'état de jeûne chez les animaux normaux et dératés** (*Trav. du lab.* de Charles Richet, t. III, p. 426-444 ; Paris, Alcan, 1895).

On admettait comme un axiome que les extraits de pancréas d'animaux à jeun ne possédaient aucun pouvoir digestif. A. Herzen, en particulier, avait écrit (*Pflüger's Archiv*, 1883, t. XXX, p. 295) : « *Pankreas des nüchternen Hundes allein verdaut nichts* ». Ces expériences ont montré que les macérations (de 24 ou 48 heures à 15-20°) glycéro-aqueuse, glycéro-phéniquée, glycéro-salicylique du pancréas de chiens à jeun depuis cinq jours sont douées d'un pouvoir protéolytique très manifeste. Ces résultats sur l'activité tryptique des macérations de longue durée d'animaux à jeun étaient corroborés le même jour, à la Société de Biologie,

par des recherches personnelles de A. Dastre sur les ferments du pancréas et leur indépendance physiologique (*C. R. Soc. de Biol.*, 17 juin 1893, t. XLV, p. 649). Ils redressaient, d'une part, une donnée erronée. En démontrant l'accumulation des matériaux fermentaires par la glande dans l'intervalle des périodes de digestion active, ils constituaient, d'autre part, un élément physiologique de démonstration de la *continuité du travail glandulaire*.

IV

Sur la fonction trypsinogène de la rate.

(En collaboration avec J. P. Gachet.)

1. **Existence et nature de la sécrétion interne de la rate à fonction trypsinogène** (*C. R. Soc. de Biol.*, 26 mars 1898, t. L, p. 364-365).
2. **Nouvelles expériences sur la sécrétion interne de la rate à fonction pancréatogène** (*Arch. de Physiol.*, avril 1898, V[e] sér., t. X, p. 363-369).
3. **Remarques de M. Pachon, à l'occasion d'une communication de A. Herzen sur le rôle trypsinogène de la rate** (*XIII[e] Congrès intern. de méd.*, Paris, 1900 ; *Section de physiol., phys. et chim. biol.*, 1 vol. Masson, éd., p. 113-114).
4. Cf. J.-P. Gachet : **Du rôle de la rate dans la digestion pancréatique de l'albumine** (*Th. doct. méd.*, Bordeaux, 1897).

Ces expériences ont précisé les conditions dans lesquelles on peut démontrer l'*influence trypsinogène des extraits de rate* d'animaux en digestion, soit *in vitro*, soit *in vivo*. Si la fonction trypsinogène de la rate, c'est-à-dire la question des rapports fonctionnels de la rate et du pancréas, introduite en physiologie par Schiff (1862), reste un problème de solution encore indécise, du moins les résultats établis par ces recherches ont réalisé l'accord sur de nombreux points en litige auparavant, et constituent une série de faits aujourd'hui indiscutés.

Tout d'abord, ces recherches ont mis fin aux contradictions entre les auteurs sur le pouvoir digestif comparé des macérations pancréatiques d'animaux à jeun, en digestion ou dératés, en démontrant l'*importance primordiale du temps de macération* comme facteur déterminant de la capacité et surtout des *modalités digestives* de la macération. Tandis que les *macérations de longue durée* (24 heures et plus), mises à digérer à 40° de l'albumine d'œuf coagulée, ne présentent, au point de vue de leur pouvoir protéolytique, *aucune différence sensible* — qu'il s'agisse de pancréas d'animaux à jeun, en digestion ou dératés — au contraire, les *macérations de courte durée* (2 heures et moins) du pancréas de

ces divers animaux présentent des *modalités évolutives différentes* de leur pouvoir digestif. On a alors les types suivants :

a) Les macérations (de courte durée) aqueuses boriquées de pancréas d'animaux en digestion ont un pouvoir digestif qui se manifeste *rapidement* (2-4 heures) après la mise à l'étuve. C'est-à-dire que le ferment y est contenu sous sa forme active (*trypsine*).

b) Les macérations (de courte durée) aqueuses boriquées de pancréas d'animaux à jeun sont, elles aussi, capables de digérer l'albumine. Mais le début de leur action digestive ne se manifeste que *tardivement* (12 à 20 heures) après la mise à l'étuve. C'est-à-dire que le ferment y est contenu sous une forme encore inactive (*protrypsine*).

c) Les macérations (de courte durée) aqueuses boriquées de pancréas d'animaux en digestion dératés sont, comme les précédentes, capables de digérer l'albumine. Mais le début de leur action digestive se manifeste, comme dans le cas des animaux à jeun, seulement *tardivement*. Le ferment y est donc contenu sous la forme inactive (*protrypsine*).

Dans ces conditions, l'*action trypsinogène des extraits de rate* est mise en évidence *in vitro* par la constatation suivante :

d) L'addition de macération aqueuse boriquée de rate d'animal en digestion aux macérations pancréatiques à *pouvoir protéolytique lent* transforme celles-ci en types de macérations à *pouvoir protéolytique rapide*. C'est-à-dire qu'elle transforme un liquide *protryptique* en liquide *tryptique*.

e) L'*action trypsinogène des extraits de rate in vivo* a été mise en évidence, dans ces recherches, par un type d'expérience entièrement original :

Soit un chien auquel l'extirpation de la rate a été pratiquée quatre jours auparavant: le cinquième jour, cet animal reçoit un repas copieux. Six heures après, laparotomie et extirpation de la partie verticale du pancréas. Cette partie du pancréas est mise à macérer deux heures dans dix fois son volume de solution boriquée saturée. Mise à l'étuve à 39° en présence d'albumine, elle se conduit comme une *macération à pouvoir protéolytique lent*.

Après extirpation de la partie verticale du pancréas, l'animal reçoit en injection par la veine fémorale 100 centimètres cubes de macération aqueuse filtrée de rate congestionnée, toute fraîche, enlevée à un chien en digestion. Après vingt minutes, l'animal est sacrifié par piqûre du bulbe; la partie horizontale du pancréas est mise à macérer dans les mêmes conditions que la précédente. Elle se conduit à l'étuve à 39° comme une *macération à pouvoir protéolytique rapide*.

La macération de rate congestionnée, injectée dans la circulation générale, va donc produire à travers l'organisme un *effet électif* dans un organe déterminé, le pancréas, dont elle transforme la protrypsine en trypsine. C'est-à-dire qu'elle se

comporte comme une véritable *sécrétion interne splénique à fonction trypsinogène.*

La figure 30 donne la représentation objective très nette de l'influence trypsinogène des extraits de rate *in vivo* et *in vitro.*



Fig. 30. — Types de résultats de digestions artificielles démontrant l'action trypsinogène des extraits de rate congestionnée (Extrait de *Thèse Gachet*, p. 66).

A, Cube d'albumine type servant à une digestion artificielle ; B, Cube d'albumine ayant subi pendant 24 heures l'action du liquide de macération rapide (2 heures) d'un pancréas de chien en digestion dératé ; B′, Cube d'albumine ayant subi pendant 24 heures l'action du liquide de macération rapide (2 heures) du même pancréas, après qu'on eût injecté à l'animal 100 centimètres cubes d'extrait aqueux de rate congestionnée ; C, Cube d'albumine ayant subi l'action pendant 24 heures du liquide de macération rapide (2 heures) d'un pancréas de chien à jeun ; C′, Cube d'albumine ayant subi l'action pendant 24 heures d'un mélange du même extrait pancréatique de chien à jeun et d'extrait de rate congestionnée.

Si l'on soumet la macération splénique à l'ébullition pendant dix à quinze minutes, elle perd son pouvoir de transformation des macérations pancréatiques à type digestif lent en macérations à type digestif rapide. De même, si on traite la macération splénique par l'alcool fort, le filtrat, débarrassé de toute trace d'alcool par évaporation dans le vide, n'exerce pas davantage d'influence trypsinogène. On se trouve là en présence d'attributs d'un *ferment.*

Les divers résultats de cet ensemble de recherches ont été, en particulier, très explicitement confirmés par J.-L. Prévost et F. Battelli (*Trav. du lab. de physiol.* de l'Université de Genève, 1900, t. II, p. 65-67).

SECTION III

RECHERCHES SUR LA FONCTION ANTICOAGULANTE DU FOIE

En collaboration avec E. GLEY :

1. **Du rôle du foie dans l'action anticoagulante de la peptone** (*C. R. Acad. des Sc.*, 26 août 1895, t. CXXI, p. 383-385).

2. **Influence des variations de la circulation lymphatique intra-hépatique eur l'action anticoagulante de la peptone** (*Arch. de Physiol.*, octobre 1895, Vᵉ sér., t. VII, p. 711-718).

3. **Influence de l'extirpation du foie eur l'action anticoagulante de la peptone** (*C. R. Soc. de Biol.*, 23 novembre 1895, t. XLVII, p. 741-743).

4. **Influence du foie eur l'action anticoagulante de la peptone** (*C. R. Soc. de Biol.*, 23 mai 1896, t. XLVIII, p. 523-525 : *C. R. Acad. des Sc.*, 25 mai 1896, t. CXXII, p. 1229-1232).

5. **Recherchee concernant l'influence du foie aur l'action anticoagulante dee injections intra-veineueee de propeptone** (*Arch. de Physiol.*, juillet 1896 Vᵉ sér., t. VIII, p. 715-723).

6. **Sur la découverte de la fonction anticoagulante du foie** (*C. R. Soc. de Biol.*, 21 mai 1910, t. LXVIII, p. 854-855).

En collaboration avec V. LE MOAL :

7. **De la réaction hépatique à la propeptone. Action vitale et non fermentative** (*C. R. Soc. de Biol.*, 26 mars 1898, t. L, p. 365-368).

8. Cf. V. LE MOAL : **De l'action anticoagulante de la peptone commerciale eur le sang de chien** (*Th. doct. méd.*, Bordeaux, 1897).

Albertoni et Schmidt-Mülheim ont démontré indépendamment l'un de l'autre, en 1880 : d'une part, que l'injection (rapide) intra-vasculaire de peptone rendait le sang et la lymphe incoagulables ; d'autre part, que la peptone, aux doses faibles

auxquelles elle manifeste *in vivo* son action, n'exerce *in vitro* aucune influence propre sur la coagulabilité du sang ou de la lymphe. Il ne s'agit donc pas d'une action directe de la peptone sur le sang. Fano a montré (1881-1882) que le plasma de peptone rend incoagulable *in vitro* le sang du chien ou du lapin, et, injecté à dose convenable et relativement faible dans les veines du lapin, rend également incoagulable *in vivo* le sang du lapin, normalement réfractaire à la peptone. Sous l'influence de l'injection de peptone, il y a donc formation par l'organisme d'une substance anticoagulante. Où se forme cette substance?

A Ch. Contejean revient le mérite d'avoir le premier, en 1894, recherché ce lieu de formation. Il fut conduit à conclure et il soutint toujours que « toutes les cellules de l'organisme, dont en somme le protoplasme est à peu près identique..., réagissant de la même manière à l'excitation apportée par la peptone, produisent plus ou moins de substauce anticoagulante ; le foie et la masse intestinale se distingueraient seulement par une superactivité notable » (*Arch. de Physiol.*, 1895, V^e sér., t. VII, p. 250).

La question en était là, quand Gley et Pachon présentèrent (1895-1896) la série de recherches sur lesquelles ils établirent le « rôle spécifique » du foie dans l'action de la peptone, c'est-à-dire la *fonction anticoagulante du foie*. Gley et Pachon ont démontré les faits suivants :

1° *L'intervention du foie est nécessaire* à la manifestation de l'action anticoagulante de la peptone. La preuve décisive en est donnée par la suppression de tout effet anticoagulant de la peptone après l'extirpation du foie. Gley et Pachon ont montré, en outre, que divers moyens mécaniques (ligature des vaisseaux lymphatiques du foie) ou chimiques (injection par le cholédoque d'acide acétique), qui entravent ou suppriment le fonctionnement du foie, entravent ou suppriment l'action anticoagulante de la peptone;

2° *L'intervention du foie est suffisante* à assurer la manifestation de l'action anticoagulante de la peptone. La preuve en est donnée par le fait que la ligature de la veine porte, qui met hors d'action la masse intestinale, n'empêche pas les effets anticoagulants de l'injection intra-vasculaire de peptone (résultats conformes de Contejean, Gley et Pachon). La persistance d'action de la peptone après la ligature de la veine porte démontre aussi que, dans le cas de l'extirpation du foie, c'est bien à la déficience de ce facteur qu'est due réellement en fait la suppression d'action anticoagulante de la peptone, puisque ce facteur, présent, se suffit à lui-même pour cette manifestation. Si tant est que l'intestin ait une action, l'expérience de ligature de la veine porte établit, du moins, que cette action n'a aucun caractère nécessaire, tandis que celle du foie apparaît nettement, au contraire, à la fois *indispensable* et *suffisante*;

3° *L'intervention du foie*, nécessaire et suffisante, *apparaît également exclusive*. La preuve en est donnée, dans les recherches de Gley et Pachon, par le fait que la suppression totale ou seulement partielle des effets anticoagulants de la peptone

à la suite de l'extirpation du foie est en rapport avec les conditions de l'extirpation totale ou partielle de cet organe :

« Ainsi, après l'extirpation à peu près totale du foie chez le chien, les injections intra-veineuses de peptone ne peuvent plus rendre le sang incoagulable. Si l'extirpation n'est que partielle, quand les 6/8 du foie ont été enlevés (expérience II), l'action anticoagulante de la peptone se produit encore, mais atténuée : d'une part, le sang est beaucoup moins lent à se coaguler que dans les cas où cette action s'exerce normalement et, d'autre part, la coagulation redevient normale au bout d'une heure environ; ces deux faits prouvent que la portion de foie conservée n'a pu former qu'une petite quantité de substance anticoagulante. Si on laisse encore plus de tissu hépatique, si, par exemple, les 5/8 environ seulement du foie ont été enlevés (expérience III), alors l'action anticoagulante de la peptone est presque aussi marquée que chez les animaux normaux et dure à très peu près aussi longtemps (deux heures environ) ». (Gley et Pachon, *C. R. Soc. de Biol.*, 23 nov. 1895, t. XLVII, p. 743).

On le voit, *la grandeur d'action de la peptone est fonction étroite de la quantité de foie restant* : tout se passe comme si le foie était seul en cause dans la réaction cellulaire à la peptone, qui aboutit à la formation d'une substance anticoagulante.

En résumé, les recherches de Gley et Pachon ont démontré le *rôle spécifique* du foie dans la production de la substance anticoagulante consécutive aux injections de peptone, c'est-à-dire la *fonction anticoagulante du foie*.

Les recherches particulières de Pachon et Le Moal ont fait connaître la nature *vitale* du processus réactionnel hépatique à la peptone. Elles ont montré que les macérations de foie broyé en solution aqueuse de propeptone, loin de posséder des propriétés anticoagulantes, acquièrent, au contraire, des propriétés accélératrices sur la coagulation du sang. L'extrait peptoné de foie jouit des propriétés coagulantes *in vitro* communes aux extraits d'organes.

De ce fait résulte que l'intégrité anatomique et fonctionnelle des éléments vivants du tissu hépatique est nécessaire pour la manifestation de la réaction normale hépatique à la peptone. Cette réaction est un *phénomène d'ordre vital*, c'est-à-dire lié directement à la vie de la cellule, du même ordre que celui qui se passe dans le rein, par exemple, pour la synthèse de l'acide hippurique.

Cette notion de la nature vitale de la réaction hépatique à la peptone, de l'importance de la vitalité du tissu hépatique pour la manifestation de sa fonction anticoagulante, a été reprise récemment par divers auteurs.

SECTION IV

RECHERCHES SUR LA PULSATION CARDIAQUE. LA CARDIOGRAPHIE SYSTÉMATIQUE DANS LE DÉCUBITUS LATÉRAL GAUCHE.

1 **Contribution à la technique cardiographique chez l'homme** (*C. R. Soc. de Biol.*, 1902, t. LIV, p. 884-886).

2. **De l'exploration cardiographique chez l'homme, pratiquée systématiquement dans le décubitus latéral gauche** (*Arch. d. sc. biol. de Saint-Pétersbourg*, déc. 1904, t. XI, supplément fasciculaire en l'honneur du jubilé de Pavloff, p. 211-221; 6 fig. dans le texte). Autoreferat, in *Journ. de physiol. et de path. gén.*, 1905, t. VII, p. 555.

L'exploration cardiographique chez l'homme n'a pas reçu en médecine l'extension sur laquelle avaient compté ses illustres initiateurs Chauveau et Marey, et que d'ailleurs, en fait, elle doit légitimement avoir *dans des conditions déterminées d'application*. C'est que, jusqu'à ces recherches, il a manqué à la base de cette méthode d'exploration un schème fonctionnel, un type fixe de l'état normal qui puisse constituer l'*étalon physiologique* auquel devront être rapportés les multiples résultats obtenus dans des conditions de fonctionnement extra-physiologique ou pathologique. Et ce schème fonctionnel, cet étalon physiologique a manqué, c'est-à-dire la cardiographie a abouti aux résultats les plus disparates rendant vaine son application clinique, parce que l'importance primordiale de l'attitude d'exploration dans l'examen fonctionnel de la pulsation cardiaque n'avait pas été mise en relief comme il convient. La cardiographie était pratiquée en position indifférente; elle devait être codifiée. C'est pour cette fin que ces recherches ont substitué à la *cardiographie indifférente* d'autrefois la *cardiographie systématique dans le décubitus latéral gauche*.

Les cardiogrammes obtenus à l'état physiologique chez tous sujets, par l'emploi systématique de cette méthode, sont de vrais photogrammes des tracés de

pression intra-ventriculaire. Les figures 32, 33, 34, 35 en font objectivement la preuve.

D'une part, l'*unité cardiographique* est réalisée. D'autre part, les cardiogrammes de décubitus latéral gauche, d'un *type identique et homologue à celui des tracés de pression intra-cardiaque*, obtenus *constamment* dans des *conditions définies*, sont désormais susceptibles de comparaison entre eux et d'interprétation.



FIG. 31. — La cardiographie systématique dans le décubitus latéral gauche.

Ils constituent, en fin de compte, pour l'exploration cardiographique l'étalon de l'état normal qui lui manquait. La cardiographie systématique en décubitus latéral gauche ne constitue pas seulement une méthode plus favorable d'exploration de la pulsation cardiaque. Elle constitue, ce qui est autre et d'autre importance, une *méthode spécifique* d'exploration fonctionnelle de la pulsation cardiaque, en ce qu'elle donne et donne *seule* des cardiogrammes d'un *type déterminé* toujours *identique* à lui-même chez l'individu normal et *homologue aux tracés de pression intra-cardiaque*.

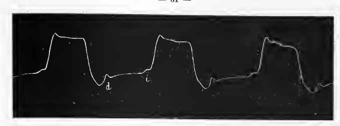


FIG. 32. — J. G..., 23 ans. *Cardiogramme de décubitus lateral gauche* (Photogravure).
Lire de gauche à droite. Vitesse du cylindre enregistreur : 4 centimètres à la seconde.

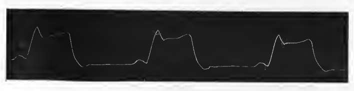


FIG. 33. — E. Ch..., 22 ans. *Id.*



FIG 34. — A. V..., 36 ans. *Id.*

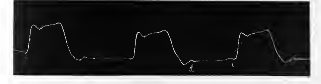


FIG. 35. — Miq., 20 ans. *Id.*

C'est ce que François-Franck a élogieusement mis en relief au cours d'un Rapport sur le Prix Bourceret, en 1905, à l'Académie de médecine : « Le groupe d'études de M. Pachon sur la pulsation cardiaque, écrit François-Franck, joint à un intérêt d'ordre spéculatif celui d'une application pratique importante. L'auteur s'est proposé de donner à la clinique le moyen d'obtenir des résultats cardiographiques toujours comparables, partant utilisables. Dans l'état actuel, la cardiographie chez l'homme aboutit aux résultats les plus disparates, rendant vaines en clinique les recherches de types pathognomoniques dans les cardiopathies. L'aveu est tout récent encore, et signé du professeur d'Espine (de Genève) [1].

« Or, l'étude comparée de l'exploration cardiographique chez l'homme en position debout ou assise et en décubitus latéral gauche a montré à M. Pachon que l'exploration cardiographique pratiquée *systématiquement* dans le décubitus latéral gauche réalise, d'une part, l'unité cardiographique, et, d'autre part, l'identité des cardiogrammes avec les tracés de pression intra-ventriculaire et ceux obtenus dans les cas d'ectopie cardiaque.

... Les cardiogrammes de ce type, obtenus *constamment* dans des *conditions définies*, sont dès lors susceptibles de comparaison et d'interprétation. La cardiographie, unifiée, devient par là pratiquement utile, et ainsi ces recherches constituent une contribution appréciable au développement clinique de l'œuvre cardiographique de Chauveau et Marey » (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 31 oct. 1905, 3[e] sér., t. LIV, p. 290-291).

Sur la base nouvelle de la cardiographie systématique en décubitus latéral gauche la cardiographie clinique peut et doit être reprise, en définitive, tout entière. Déjà l'œuvre est commencée.

La méthode indiquée, ses résultats spécifiques objectivement démontrés, son importance pratique en clinique mise en relief, ces recherches ont aussi fixé le mécanisme intime par lequel le décubitus latéral gauche réalise l'obtention constante du cardiogramme typique. Elles ont montré que cette attitude place le cœur chez l'homme dans les conditions où le place expérimentalement chez l'animal soit la pince cardiaque de Marey, soit un myo-cardiographe du type de celui de Chauveau ou de L. Fredericq. Le cœur, pesant de toute sa masse contre la paroi thoracique, se trouve intimement maintenu par l'effet de sa propre pesanteur contre cette paroi : le cœur garde avec la paroi thoracique un *contact constant* s'exerçant, en outre, par une *large surface*. C'est là l'élément essentiel qui détermine la caractéristique du cardiogramme de décubitus latéral gauche. L'impossibilité de fuite pour le cœur, la persistance obligée de son contact par une large surface avec la paroi thoracique annihile tout effet négatif (vis-à-vis de la pulsation cardiaque) de la diminution volumétrique subie par les ventri-

1. D'Espine : Nouvel essai de cardiographie clinique (*Rev. de méd.*, janvier 1905).

cules pendant leur systole. Ce même état de choses permet manifestement, au contraire, la *répercussion intégrale* contre la paroi thoracique et l'appareil explorateur *des modifications de consistance* des ventricules, de leur durcissement et de leur relâchement. Or la courbe des valeurs de consistance est justement superposable à celle des variations de pression intra-cardiaques, pour la raison évidente que l'une et l'autre de ces courbes sont fonction d'un même élément : *l'effort du myocarde*. D'où identité des deux tracés.

Tous les accidents du tracé de pression intra-ventriculaire se retrouvent dans le cardiogramme de décubitus latéral gauche : *l'ondulation présystolique* correspondant à la systole auriculaire continuée par l'intersystole, la *ligne d'ascension brusque* traduisant l'effort du ventricule depuis sa mise en tension initiale jusqu'au moment où il a triomphé de la résistance artérielle et ouvert les valvules sigmoïdes, le *plateau systolique* dont la direction *rectiligne*, *oblique descendante* ou *oblique ascendante* renseigne sur l'effort simplement *soutenu*, *diminué* ou *augmenté* par lequel le cœur accomplit son *évacuation ventriculaire*, la *ligne de descente* enfin qui marque la plus ou moins grande brusquerie de la décontraction cardiaque, c'est-à-dire renseigne sur la valeur de *l'élasticité du myocarde*.

Et ainsi, parce qu'il est l'expression directe et exclusive des variations de consistance du cœur pendant sa systole, *le cardiogramme de décubitus latéral gauche — cardiogramme spécifique — réalise en fait un élément d'appréciation directe de la valeur et des modalités morphologiques* (particularités de la mise en tension et de l'évacuation ventriculaires) *ou évolutives* (extra-systoles, arythmies diverses) *de la contraction cardiaque*. Traduction apparente et expressive de l'effort normal ou extra-physiologique par lequel le cœur accomplit sa fonction, le cardiogramme de décubitus latéral gauche juge, en définitive, la *valeur fonctionnelle* du cœur, c'est-à-dire exactement ce qu'il importe au médecin de connaître pour fixer le pronostic et la thérapeutique des cardiopathies.

SECTION V

RECHERCHES SUR L'INTERSYSTOLE

1. **L'intersystole du cœur chez le chien** (*C. R. Soc. de Biol.*, 19 décembre 1908, t. LXV, p. 678).

2. **Sur l'intersystole du cœur. Son existence chez le chien** (*Journ. de physiol. et de path. gén.*, mai 1909, t. XI, p. 377-392).

Chauveau a démontré (1900) sur le cheval l'existence d'une phase particulière de la révolution cardiaque qu'il a dénommée *intersystole*, par la raison qu'elle s'intercale entre la systole de l'oreillette et celle du ventricule.

La généralisation de cette notion présente un intérêt évident, tant au point de vue médical qu'au point de vue physiologique.

J'ai fait la démonstration de l'existence de l'intersystole chez le chien. D'une série d'expériences de cardiographie intra-cardiaque, exécutées par la méthode des sondes de Chauveau-Marey, et dont les tracés des figures 36 et 37 reproduisent deux résultats types, j'ai pu conclure :

1° Chez le chien, la systole auriculaire est un phénomène *nettement séparé* de la systole ventriculaire, et *absolument achevé* quand entre en jeu l'activité ventriculaire ;

2° Postérieurement à la systole auriculaire, quand elle est inscrite sur le tracé de pression intra-ventriculaire, celui-ci présente une augmentation de pression, *absolument différenciée*, qui précède immédiatement le début de la grande pulsation ventriculaire, et correspond nettement à l'*intersystole* de Chauveau. *Présystole* (contraction auriculaire) et *intersystole* sont donc deux phénomènes *distincts* et *successifs*.

Les tracés de la figure 36 font la preuve objective des conclusions 1 et 2.

On voit très nettement : *a*) que le repère correspondant à la systole auriculaire coupe la ligne de pression intra-ventriculaire très avant la systole ventriculaire ; *b*) que la systole auriculaire ou présystole *o* est un phénomène *distinct* de l'intersystole *i*, qui a son *indépendance propre* et lui *succède*.

3° Lorsque, par des artifices expérimentaux appropriés, tels qu'une excitation centrifuge du vago-sympathique, on vient à produire de la dissociation auriculo-

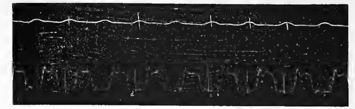


Fig. 36. — Chien chloralosé ♂, 28 kil. — Pression intra-cardiaque : cœur droit. (Photogravure). o, présystole ; i, intersystole Ligne supérieure : oreillette ; ligne inférieure : ventricule.

ventriculaire, on peut voir sur le tracé de pression intra-ventriculaire la *disparition de l'intersystole en l'absence d'activité du ventricule, et malgré la persistance du fonctionnement de l'oreillette*. L'intersystole est donc bien un phénomène d'*origine ventriculaire*.

La figure 37 fait la preuve objective de la conclusion 3.

Là où manque la systole ventriculaire correspondant à la systole auriculaire,

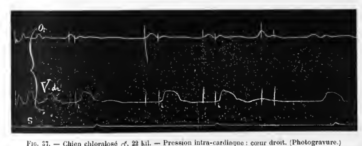


Fig. 37. — Chien chloralosé ♂, 22 kil. — Pression intra-cardiaque : cœur droit. (Photogravure.) Ligne supérieure : oreillette ; ligne inférieure : ventricule. S, temps en secondes.

on voit qu'il n'y a pas trace sur le tracé ventriculaire de l'ondulation intersystolique *i*, parfaitement nette à l'origine des autres systoles. *Avec l'activité du ventricule disparaît donc l'intersystole*, phénomène actif d'*origine ventriculaire*.

Envisageant l'intersystole au point de vue de sa signification physiologique, j'ai émis :

4° L'intersystole, traduction apparente de l'activité des muscles papillaires (Chauveau), peut être considérée comme un *temps de préparation valvulaire* à l'effort que les valvules auriculo-ventriculaires vont avoir à soutenir contre la poussée brusque du sang, au moment même de la systole des ventricules.

Je pense que la tension des valvules, préalable à leur soulèvement et à leur clôture, les adapte efficacement à résister à l'effort soudain qu'elles vont avoir à soutenir : c'est la *préparation à l'effort*, que l'on rencontre dans les actes mécaniques du fonctionnement animal, et dont il est facile d'ailleurs de retrouver la manifestation dans tous les domaines de l'activité des êtres vivants.

En dehors des résultats expérimentaux acquis par ces recherches, je crois avoir, dans une introduction critique préliminaire, réfuté avec précision quelques objections théoriques soulevées par Potain (1900) contre la réalité de l'intersystole.

Le professeur Grasset, exposant et appréciant ces recherches, a écrit que mon mémoire « *impose* l'intersystole du cœur à l'attention des cliniciens » (*Traité élém. de physiopath. élém.*, Montpellier, 1910, t. I, p. 246).

SECTION VI

RECHERCHES SUR LA PULSATION ARTÉRIELLE

1. **Études de mécanique cardiaque et vasculaire** (1er mémoire). — **Des rapports de la force et de la forme du pouls avec la tension artérielle constante. La vitssse de décontraction du cœur et son influence sur le dicrotisme** (*Journ. de physiol. et de path. gén.*, nov. 1899, t. I, p. 1130-1140).

2. **Études ds mécanique cardiaque et vasculaire** (2e mémoire). — **Du non-parallélisme du ssns de variation de l'onde primaire et de l'onds dicrote du pouls artérisl dans quelques cas déterminés (respiration, attitudes)** (*Journ. de physiol. et de path. gén.*, nov. 1899, t. I, p. 1144-1148).

3. **Démonstration expérimentals dss lois qui définissent les rapports du pouls avec la tension artérielle** (*XIIIe Congrès internat. de méd.*, Paris, 8 août 1900, *Section de physiol., phys. et chim. biol.*, Masson, édit., p. 182-183).

4. **De l'influence de la vitesse de décontraction cardiaque sur la grandeur du dicrotisme artériel. Démonstration expérimentale** (*XIIIe Congrès internat. de méd.*, Paris, 8 août 1900, *ibid.*, p. 183-186).

Au cours du Rapport sur le Prix Bourceret que j'ai eu déjà l'occasion de citer (p. 52), François-Franck a apprécié les résultats et la signification de ces recherches dans les termes suivants (*Bull. Acad. de Méd.*, 31 oct. 1905, 3e sér., t. LIV, p. 289-290) :

« Les mémoires présentés par M. Pachon forment une partie détachée d'un ensemble de travaux poursuivis depuis plusieurs années (1897-1904) sur la circulation soit par l'auteur, soit, sous sa direction immédiate, par ses élèves, au laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine de Bordeaux.

« Le point de départ de ces recherches a été le problème des rapports du pouls et de la tension artérielle. Il existait, à cet égard, dans la physiologie classique, une loi de Marey, dite du pouls à forte et à faible tension, d'après laquelle les variations simultanées du pouls et de la tension artérielle sont dans un rapport inverse. De nombreuses exceptions, d'ordre physiologique ou pathologique,

avaient été publiées; dans quelques cas particuliers, on avait pu démontrer que la contradiction n'est qu'apparente, mais dans d'autres la loi classique se montrait nettement en défaut. M. Pachon a repris toute l'étude du problème dans son ensemble. Il a montré qu'une formule univoque ne saurait fixer les rapports qui unissent, dans tous les cas, les variations simultanées du pouls et de la tension artérielle. Pour fixer ces rapports, il faut tenir compte, dans tous cas déterminés, non seulement de l'origine centrale ou périphérique des variations de la tension artérielle, mais encore du mécanisme intime par lequel elles se produisent. L'expérience démontre alors qu'à la loi de Marey on peut substituer les trois lois suivantes :

« 1° *Toutes les fois que les variations de la tension artérielle sont d'origine centrale et dues à des modifications de volume de l'ondée systolique, le pouls et la tension artérielle varient dans le même sens* [1] ;

« 2° *Toutes les fois que les variations de la tension artérielle sont d'origine centrale, mais dues à des modifications de la fréquence cardiaque, le pouls et la tension artérielle varient en sens contraire.* Le dicrotisme du pouls présente, dans ces cas, des variations indépendantes et inverses de celles de l'onde primaire pulsatile [2];

« 3° *Toutes les fois que les variations de la tension artérielle sont d'origine vaso-motrice, les variations simultanées du pouls et de la tension artérielle sont de sens contraire.* Les ondes primaire et dicrote du pouls présentent, dans ces cas, des variations solidaires de même sens [3].

« L'importance pratique de ces lois nouvelles, établies par M. Pachon, est manifeste tant au point de vue physiologique qu'au point de vue pathologique. D'une part, leur connaissance apporte de la précision et de la clarté dans une question de mécanique cardio-vasculaire qui, en apparence résolue, était, en fait, très confuse. D'autre part, leur application peut désormais permettre d'interpréter exactement et avec profit, pour la séméiotique cardiaque, les données comparatives, susceptibles d'être fournies par l'observation méthodique des deux ondes principales du pouls et l'étude associée de leurs variations avec celle de la tension artérielle.

1. Ainsi dans le cas, par exemple, de l'administration de la digitale, où le pouls croît comme la tension artérielle et comme le volume de l'ondée systolique. Ainsi dans l'insuffisance mitrale, dans les épanchements pleurétiques abondants, dans tous les cas de débilité cardiaque organique ou toxique (Cf. R. Moulinier, *Du mécanisme des troubles circulatoires dans l'intoxication diphtéritique expérimentale aiguë.* Th. doct. méd. Bordeaux, 1898) dans lesquels le pouls décroît comme la tension artérielle et comme le volume de l'ondée systolique.

2. Un exemple typique de ce genre se produit sous l'influence de la respiration, pendant les phases de laquelle la tension artérielle croît et décroît comme la fréquence cardiaque, tandis que l'amplitude du pouls subit des variations inverses et que le dicrotisme présente, de son côté, des variations de même sens que la fréquence cardiaque.

3. Ainsi dans les cas d'excitations périphériques ou centrales mettant en jeu l'activité vaso-motrice: tout état de vaso-constriction (froid, par exemple) atténue le pouls et le dicrotisme concomitamment à une hausse de la tension artérielle; tout état de vaso-dilatation (chaleur, par exemple) augmente l'amplitude du pouls et celle du dicrotisme concomitamment à une baisse de la tension artérielle.

« Au cours de ces recherches, qui étendaient ainsi le champ de l'investigation clinique, M. Pachon augmentait, en outre, nos connaissances théoriques sur la pulsation artérielle. Il mettait en évidence l'indépendance des deux ondes primaire et dicrote du pouls, donnait pour chacune d'elles des formules de grandeur[1], contenant incluse une véritable séméiotique du pouls particulièrement utile à la clinique. M. Pachon découvrait encore un facteur nouveau d'influence du dicrotisme, constitué par la vitesse de décontraction cardiaque. Cette donnée recevait immédiatement de son auteur des applications pratiques, qui permettaient l'interprétation des variations de sens inverse des deux ondes principales du pouls dans certaines conditions physiologiques (influence des attitudes, de la respiration). En clinique, M. le Dr Oddo, de Marseille, a montré depuis lors comment le facteur de Pachon intervenait pour déterminer l'exagération du dicrotisme dans la fièvre typhoïde et son atténuation dans le pouls lent permanent. Toutes ces recherches diverses ont largement contribué, on le voit, à apporter sur le fond même de notre connaissance de la pulsation artérielle comme sur ses rapports particuliers avec la pression sanguine des documents nouveaux pour la physiologie et utiles à la clinique. »

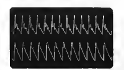


Fig. 38. — Influence de la vitesse de décontraction cardiaque sur le dicrotisme du pouls.

Le sphygmogramme supérieur correspond à une détente *rapide*, le sphygmogramme inférieur à une détente *lente* de la poire cardiaque d'un schéma de circulation.
Lire de gauche à droite. Vitesse du cylindre : 1 centimètre en 6 secondes.

Le rôle, que j'ai le premier fait connaître, de la *vitesse de décontraction cardiaque* c'est-à-dire de la brusquerie de détente du cœur comme *facteur déterminant et spécifique de la grandeur du dicrotisme artériel*, est nettement mis en évidence par le tracé de la figure 38.

Marey, au cours d'un Rapport présenté, en 1900, sur le Prix Montyon (Physiologie) à l'Académie des Sciences, a personnellement apprécié l'importance de ce facteur nouveau du dicrotisme dans les termes suivants (*C. R. Acad. d. Sc.*, 17 déc. 1900, t. CXXXI, p. 1094) :

« ... M. Pachon attire l'attention sur un fait intéressant et nouveau, à savoir que si, après sa systole, le cœur se relâche brusquement, le pouls

1. Voir le développement de ces formules dans la thèse de L. Delalbre : *Etudes expérimentales sur le sphygmoscope et la mécanique du pouls artériel*. Th. doct. méd., Bordeaux, 1902, p. 75 et suiv.

deviendra fortement dicrote, et cela d'autant plus que la pression artérielle sera plus forte. En effet, le dicrotisme étant dû à la brusque fermeture des valvules sigmoïdes et au reflux de la colonne sanguine contre ces valvules, ce reflux sera d'autant plus brusque que la décontraction ventriculaire sera plus brève, et d'autant plus énergique que la tension artérielle sera plus forte.

« Ces considérations théoriques, M. Pachon les justifie au moyen d'un schéma de la circulation du sang dans lequel les choses sont combinées de façon à produire des pressions artérielles variables et des systoles à décontraction lente ou brève à volonté. Un manomètre compensateur, un sphygmoscope et un explorateur du pouls adaptés à ce schéma permettent de vérifier l'exactitude de la théorie de M. Pachon.

« Il reste à savoir si les systoles à décontraction brusque existent réellement sur l'homme à l'état physiologique ou dans les maladies. Tout porte à le croire, car, en certains cas, on observe un dicrotisme prononcé avec une tension forte des artères. C'est un champ nouveau qui s'ouvre à la Sémiologie clinique. »

SECTION VII

RECHERCHES SUR LA MESURE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE CHEZ L'HOMME. L'OSCILLOMÈTRE SPHYGMOMÉTRIQUE.

I

Loi générale de l'exploration sphygmomanométrique. Description de l'oscillomètre.

1. **Sur l'erreur de principe de la méthode de Riva-Rocci pour la détermination de la pression artérielle chez l'homme** (*C. R. Soc. de Biol.*, 12 juin 1909, t. LXVI, p. 955-958).

2. **Sur la méthode des oscillations et les conditions correctes de son emploi en sphygmomanométrie clinique** (*C. R. Soc. de Biol.*, 8 mai 1909, t. LXVI, p. 733-735).

3. **Oscillomètre sphygmométrique à grande sensibilité et à sensibilité constante** (*C. R. Soc. de Biol.*, 15 mai 1909, t. LXVI, p. 776-779).

Ces recherches ont eu pour résultat, d'une part, de fixer des données nouvelles importantes pour l'orientation générale et l'extension des recherches sphygmomanométriques. Elles ont doté, d'autre part, la clinique d'une instrumentation essentiellement originale et pratique, actuellement tous les jours utilisée dans la médecine hospitalière et dans la médecine privée pour la mesure de la pression artérielle.

Détermination de la loi générale de l'exploration sphygmomanométrique. — Au moment où j'ai publié ces recherches, on pratiquait *indifféremment* l'exploration du pouls au cours d'une épreuve sphygmomanométrique soit *en aval*, soit *au niveau* même de la zone comprimée. La méthode de Riva-Rocci, dont la

caractéristique fondamentale est justement de considérer l'*extinction du pouls en aval* de la région comprimée comme le critère de la pression maxima, était employée en clinique, depuis 1896, concurremment avec la méthode des oscillations de Marey, dans laquelle l'exploration du pouls se fait, au contraire, au niveau même de la zone comprimée. On a ainsi obtenu des résultats très dissemblables, apportant de toute évidence dans les appréciations cliniques, en place de clarté, de la confusion et de l'indétermination. Il y avait lieu, dès lors, de rechercher la clef des contradictions, d'établir ce qui devait être la règle, c'est-à-dire de fixer la *loi générale de l'exploration sphygmomanométrique*.

J'ai montré que, dans l'épreuve sphygmomanométrique type Riva-Rocci (compression du bras avec exploration du pouls radial), la disparition du pouls *en aval de la région comprimée* n'était pas due, comme on l'avait cru, à un arrêt du cours du sang par oblitération artérielle au niveau comprimé. Cette disparition du pouls *en aval* est due en fait — ce qui est tout différent — *à l'uniformisation du cours du sang* par transformation momentanée, au cours de la compression du bras, de la zone artérielle comprimée en un segment élastique très extensible, en une véritable poche anévrysmale artificielle. En effet, *au moment même où le pouls disparaît à la radiale*, *la zone humérale comprimée présente*, elle, *d'amples battements*. J'ai mis très nettement ce fait en évidence. Et c'est justement son interprétation physique qui m'a conduit à la conception que je viens de dire.

Quand, depuis 1896, on a estimé que la disparition du pouls *en aval de la zone comprimée* tenait à l'arrêt du cours du sang par la compression en amont (et que, dès lors, on a conclu que le chiffre du manomètre lu au moment précis de la disparition du pouls d'aval représentait la valeur de la pression maxima), on n'a pris garde qu'à un seul mécanisme de disparition du pouls : l'extinction directe par une contre-pression antagoniste suffisante.

On a oublié de songer que l'onde pulsatile artérielle est susceptible de disparaître aussi par un autre mode : elle peut être *absorbée*, *amortie* sur son trajet, et dès lors s'atténuer ou ne plus se manifester au delà, comme il arrive précisément sous l'influence d'une dilatation anévrysmale : au niveau de l'anévrysme il se manifeste à chaque systole cardiaque une forte pulsation — un *ample battement*, comme dans la zone humérale comprimée — par la raison que la variation de pression qui lui donne naissance se trouve multipliée par une large surface ; mais la pulsation *absorbée* par la poche extensible anévrysmale (Marey) *s'atténue* dès lors, ou même *disparaît en aval*. Il y a au-dessous de l'anévrysme *non pas arrêt* du cours du sang, *mais bien uniformisation* du cours du sang : au point de vue de la disparition du pouls en aval l'effet produit est seulement le même. C'est exactement à une disparition du pouls de cet ordre, *disparition par amortissement*, c'est-à-dire *par uniformisation* (et non arrêt) *du cours* du sang, que l'on a affaire dans l'épreuve Riva-Rocci.

Dans la méthode de Riva-Rocci — on ne saurait trop mettre constamment

en relief ce point caractéristique — il est bien entendu qu'*on comprime le bras*, tandis qu'*on explore la pulsation au poignet* ou à l'avant-bras (ce qui, dans l'espèce, ne change rien). Or, le premier effet de la compression brachiale est de faire équilibre, en s'exerçant à la surface externe de l'artère humérale, à une partie de la pression que supporte la face interne de cette même artère. La compression, et justement *toute compression inférieure à la pression maxima* du sang dans l'artère, *détend* donc le segment artériel huméral préalablement tendu. Cela revient en fait à transformer ce segment artériel normalement à peu près inextensible (comme toute artère tendue) en une zone de moindre résistance, c'est-à-dire en une zone artérielle très extensible. Cette poche peut battre alors à la façon d'un anévrysme artificiel, c'est-à-dire qu'elle *absorbe*, qu'elle *amortit* par son élasticité l'onde pulsatile : *le pouls disparaît en aval par uniformisation du cours du sang*. Et *tandis que l'humérale pulse*, dans le même moment *le pouls est éteint à la radiale* — comme le démontre justement l'expérience. Mais, dès lors, la disparition du pouls en aval du point comprimé tenant à une tout autre cause que l'arrêt du cours du sang par oblitération artérielle, la valeur de compression en amont qui produit l'extinction du pouls en aval n'a plus aucun rapport avec la pression artérielle maxima.

Cette conception des phénomènes circulatoires a l'avantage d'expliquer *simplement* et *complètement* deux particularités connues de la méthode de Riva-Rocci : 1° la variation des chiffres avec les variations de taille du brassard explorateur (dont la capacité d'absorption croît et décroît naturellement comme la taille) ; 2° la faiblesse des chiffres de pression maxima (10-11 cm. Hg.) obtenus par cette méthode chez l'individu normal. C'est ce qui a fait dire à G. Weiss : « J'ai vu les expériences de M. Pachon et j'ai la conviction que l'explication qu'il nous donne est exacte. Or, c'est justement ce qu'il y avait à trouver » (*C. R. Soc. de Biol.*, 12 juin 1909, t. LXVI, p. 958).

En définitive, il n'y a pas équivalence de résultats objectifs entre l'exploration du pouls *en aval* et *au niveau* de la zone comprimée au cours d'une épreuve sphygmomanométrique. *L'exploration du pouls au niveau même de la région comprimée doit seule être systématiquement pratiquée en sphygmomanométrie clinique.*

Ces recherches ont ainsi fixé la loi générale de l'exploration sphygmomanométrique. La détermination de cette loi a pour corollaire immédiat une conséquence pratique extrêmement importante : *elle impose la méthode des oscillations de Marey comme méthode de choix.* Et la sphygmomanométrie est par là même codifiée.

Conditions correctes d'emploi de la méthode des oscillations. L'oscillomètre sphygmométrique. — J'ai montré que l'utilisation correcte de la méthode de Marey exige deux conditions fondamentales auxquelles dans la pratique il n'avait pas

encore été satisfait : 1° une grande sensibilité et surtout 2° une sensibilité maxima constante de l'instrument indicateur des pulsations. Grande sensibilité, pour assurer toute la netteté nécessaire dans la différenciation des pulsations et pour permettre de saisir facilement le *début* et la *fin* de la phase des *oscillations croissantes* qui marquent, dans la méthode de Marey, la pression maxima et la pression minima. Sensibilité maxima constante, car il est clair que, sans constance de sensibilité de l'appareil en fonctionnement dynamique aux divers régimes de pression auxquels il doit travailler, toute légitimité de comparaison des pulsations à ces divers régimes disparaît du même coup. Or, les manomètres ou les sphygmoscopes ordinairement utilisés ne répondent pas à ces exigences.

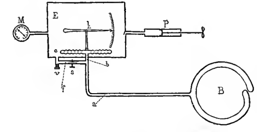


Fig. 39. — Schéma de l'oscillomètre sphygmométrique.

Ainsi posés les termes du problème, j'en ai donné la solution *simple* et *complète* avec un appareil de principe entièrement original, l'*oscillomètre sphygmométrique*.

Cet appareil, établi sur des données mécaniques nouvelles, constitue la première réalisation d'un appareil élastique à coefficient de résistance non seulement constant, mais encore sensiblement nul, à quelque régime de pression qu'on lui demande de traduire une variation de pression du système avec lequel il est conjugué.

Dans une enceinte rigide (boitier métallique) et parfaitement hermétique E est enfermée une cuvette anéroïde *c*. Boitier E, capsule manométrique *c* et brassard B sont normalement en communication par les conduits *f*, *b*, *a*. Une pompe P permet d'établir toute pression voulue dans le système constitué par ces organes ; le chiffre de pression est donné par le manomètre M ; une valve d'échappement *v* permet de diminuer *ad libitum* la valeur du régime de pression préalablement établi.

On voit que toute pression qui s'exerce, dans le système, sur la face interne de la capsule *c* est équilibrée par une pression exactement égale exercée par l'atmosphère du boîtier sur la face externe de ladite capsule *c*. *A aucun moment les parois de la capsule c* (oscillomètre proprement dit) *ne sont donc tendues*, quel que soit le régime intérieur de pression de l'ensemble du système clos, et qu'on ait fait monter la pression par le moyen de la pompe P à 5, 10, 15, 20 ou toute valeur *n* cm. Hg. Si on laisse les choses en état, l'aiguille de l'oscillomètre restera même constamment immobile, se passât-il des pulsations dans le brassard B, — car ces pulsations étant transmises à la fois à la face interne (vià *b*) et à la face externe (vià boîtier) de la capsule *c*, le fait de la constance d'équilibre des parois de *c* impose l'immobilité de cette capsule. Un deuxième artifice était nécessaire, pour assurer le fonctionnement dynamique de l'appareil.

Etant donné un régime quelconque de pression, veut-on faire une lecture, c'est-à-dire



Fig. 40. — Vue d'ensemble de l'oscillomètre sphygmométrique.

reconnaître l'amplitude des pulsations artérielles à ce régime, il suffit alors d'agir sur un organe *séparateur* S, dont la manœuvre intercepte la communication entre le boîtier E d'une part, et le système composé du brassard B et de la capsule manométrique *c*, d'autre part. A ce moment, les variations de pression créées dans le brassard par les variations rythmiques de volume du segment de membre exploré sont transmises exclusivement à la capsule manométrique, qui les traduit nécessairement à tout régime de contre-pression avec une *sensibilité constante* et *maxima*, puisque ses parois se trouvent toujours, à quelque régime qu'on l'interroge, *préalablement dans un état de tension nulle*. La grande capacité du boîtier par rapport aux faibles déformations volumétriques de la capsule *c* empêche, en outre, toute variation sensible de la pression qui y préexiste : la capsule *c*, au zéro constant, se meut dans un espace relativement infini par rapport à elle. Cette dernière condition était également indispensable, pour réaliser les conditions idéales de fonctionnement de l'oscillomètre et lui assurer son originalité absolue.

Outre son emploi comme appareil sphygmomanométrique, il est facile de se rendre compte que l'oscillomètre constitue encore, en raison même de sa grande sensibilité, un instrument pratique d'*étude de la pulsation artérielle* et d'*appréciation de l'impulsion cardiaque*, excellemment adapté aux recherches et aux démonstrations cliniques relatives, en particulier, aux arythmies et à la question moderne du travail du cœur.

II

Le critère sphygmomanométrique.

1. **Education physique et critères fonctionnels. Les variations de la pression artérielle, critère d'entraînement** (*C. R. Soc. de Biol.*, 21 mai 1910, t. LXVIII, p. 869-871).
2. **Sur l'insuffisance de l'étude isolée du pouls pour juger de l'état d'entraînement. Valeur comparée de la sphygmomanométrie** (*C. R. Soc. de Biol.*, 28 mai 1910, t. LXVIII, p. 927-930).

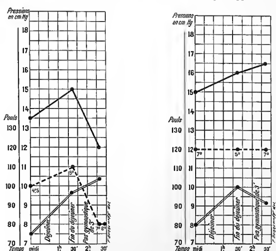
L'une des recherches les plus immédiatement utiles de la physiologie appliquée à l'éducation physique est, certes, l'établissement de critères fonctionnels, permettant de connaître à tous instants l'état actuel d'entraînement d'un sujet à un exercice déterminé. Grâce à ces critères — et seulement grâce à eux — on pourra faire un *choix* en même temps qu'un *dosage* judicieux des exercices à ordonner et à laisser seulement exécuter, dans chaque cas particulier.

De ce point de vue, j'ai entrepris une série de recherches sur les relations susceptibles d'exister entre l'état d'entraînement et les variations des valeurs maxima et minima de la pression artérielle. J'étais logiquement conduit à cette étude par le fait que c'est du côté du cœur que se font les réactions de souffrance de l'organisme mal entraîné, que se développent les conséquences pathologiques d'un exercice *mal choisi* ou bien *inconsidérément pratiqué*. La question était donc de trouver un critère qui traduisît essentiellement la valeur fonctionnelle et l'endurance du cœur.

L'étude des variations de la pression artérielle sous l'influence d'un même exercice donne des résultats très intéressants, suivant l'état d'entraînement, c'est-à-dire d'adaptation de l'individu à cet exercice:

a) Chez l'individu à entraînement absolument nul, complètement inadapté dans le moment présent à l'exercice auquel il est soumis (course, p. ex.), les valeurs maxima et minima de la pression artérielle baissent immédiatement : il y a *hypotension primitive*.

b) Chez l'individu présentant un certain degré d'entraînement ou d'adaptation à un exercice déterminé, il se produit, au contraire, une *hausse primitive* des valeurs maxima et minima de la pression artérielle. *Ces valeurs de travail restent un temps déterminé à un régime fixe* : cette fixité marque la constance de travail de l'appareil cardio-vasculaire pendant cette période, qui apparaît dès lors



Pas gymnastique, en période de digestion.

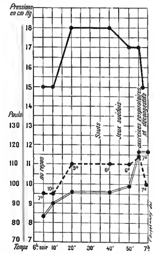
Fig. 41 et 42. — A gauche, V. P., 43 ans : vie physique restreinte (vie habituelle de laboratoire). *Entraînement nul.* Chute des pressions, traduisant le fléchissement immédiat du fonctionnement cardio-vasculaire. — A droite, G. I., 31 ans : sujet vigoureux et entraîné à une vie physique active (médecin militaire). Faible hausse de la maxima, avec tenue remarquable de la minima : travail cardio-vasculaire très peu modifié.

——— Pression maxima. - - - - Pression minima. ═══ Pouls.

comme la *phase d'entraînement* ou *d'adaptation* de l'individu à l'exercice. Celui-ci *peut être continué tout le temps pendant lequel les pressions restent à leur plateau de travail.*

c) La *chute secondaire et progressive* des valeurs maxima et minima de la pression artérielle traduit, dès qu'elle se produit, le fléchissement cardiaque. *L'hypotension marque le signal d'alarme qui doit imposer la fin de l'exercice.*

d) Le retour des valeurs maxima et minima de la pression artérielle à la normale est très lent chez les individus non entraînés ou non adaptés à un exercice qui les a mis en hypotension. Il se fait, au contraire, rapidement chez les individus entraînés ou adaptés, qui cessent l'exercice pendant que leurs pressions maxima et minima présentent leurs valeurs de travail.



Exercices variés de gymnastique suédoise.

Fig. 43. — A. C., 43 ans : sujet très vigoureux, pratiquant régulièrement des exercices de gymnastique suédoise et bien entraîné. *Après une hausse* primitive des valeurs maxima et minima de la pression, qui correspond au début des exercices exigeant la mise en action d'importantes masses musculaires, tenue remarquable des pressions, traduisant le bel entraînement du sujet. — A remarquer aussi le retour rapide des pressions à la normale, après quelques exercices respiratoires décongestifs.

——— Pression maxima. - - - - Pression minima. ═══ Pouls.

Les tracés des figures 41, 42 et 43 illustrent ces conclusions.

En outre de leur intérêt comme éléments de démonstration de la valeur particulière du *critère sphygmomanométrique* comme critère fonctionnel d'entraînement ou d'adaptation, ces tracés sont encore tout à fait significatifs sur

l'insuffisance de l'étude isolée du pouls pour juger de l'état d'entraînement ou d'adaptation d'un individu à un exercice déterminé.

Dans les graphiques des figures 41 et 42, le pouls est, après un même exercice et un même intervalle de temps, à 93 chez l'individu entraîné, tandis que le pouls de l'individu à entraînement absolu nul est à 103. Sans doute, celui-ci est un peu plus rapide. Mais quelle maigre différence *apparente* entre les deux sujets, si l'on n'eût disposé que de ce seul document! Alors que les deux individus sont *si nettement et si profondément différenciés par l'étude des variations de la pression artérielle.*

De même, dans le graphique de la figure 43, l'étude seule du pouls eût fait constater, après la cessation de l'exercice et la mise au repos, un pouls à 117, c'est-à-dire une accélération remarquable. Cette accélération du pouls eût égaré là encore l'appréciation et n'eût pas permis de juger du *bel état d'entraînement, exactement décelé par l'étude des variations de la pression artérielle.*

En résumé, l'observation seule du pouls est absolument insuffisante pour juger de la valeur fonctionnelle, c'est-à-dire de l'endurance d'un organisme en cours de production de travail, tandis que l'étude sphygmomanométrique constitue manifestement, au contraire, un critère très sensible de la valeur fonctionnelle individuelle.

C'est là une constatation de haute importance pratique : elle doit recevoir son application partout où se déploie de l'activité humaine, non seulement sur le terrain de l'éducation physique et de l'hygiène générale où elle peut permettre d'apprécier à la fois les individus et les méthodes, mais aussi dans le domaine industriel de la vie de l'ouvrier comme dans celui de la vie du soldat, c'est-à-dire là où plus qu'ailleurs encore le travail doit être étroitement adapté à la valeur fonctionnelle de l'individu.

SECTION VIII

RECHERCHES SUR LES ACTIONS D'IONS

(En collaboration avec H. Busquet.)

1. **Sur la grandeur comparée de l'action cardio-inhibitrice de divers sels de potassium administrée à même concentration moléculaire** (*C. R. Acad. d. Sc.*, 13 mai 1907, t. CXLIV, p. 1065-1067).

2. **Contribution à l'étude de la mesure quantitative des actions d'ions sur les organes vivants et isolés. Grandeur comparée de l'action toxique exercée sur le cœur par des solutions équimoléculaires de divers sels de potassium** (*Journ. de physiol. et de path. gén.*, mai 1909, t. XI, p. 243-258).

L'étude du rôle des ions en biologie a été abordée dans ces recherches par une méthode originale, dont j'ai montré l'électivité comme *méthode de mesure quantitative d'une réaction biologique* et fixé l'importance dans le cas particulier de la démonstration d'une action d'ion.

Dans les plasmas organiques, les ions se rencontrent avec les molécules complètes des corps. Le sang, la lymphe, par exemple, contiennent des sels à des concentrations telles que l'ionisation ne saurait être totale. Dans ces conditions, on voit que, pour pénétrer le mécanisme intime du rôle des électrolytes dans le jeu normal du fonctionnement physiologique, l'expérimentateur doit se placer dans les conditions mêmes où se trouvent les tissus, c'est-à-dire utiliser comme matériel d'étude *des solutions renfermant, comme les plasmas organiques, à la fois des ions dissociés et des molécules entières*. De la sorte, et de la sorte seulement, il pourra établir, dans les phénomènes réactionnels soumis à son observation, la part d'action respective des ions libres et des molécules, ce qu'il importe justement de connaître pour la physiologie générale des réactions cellulaires.

Il devient clair, dès lors, qu'une méthode, en apparence démonstrative, doit être éliminée : c'est celle qui consiste à introduire les ions par électrolyse au sein de l'organisme animal. Qu'il y ait là une méthode thérapeutique douée d'une valeur propre, c'est un point de vue particulier qui n'est pas en jeu ici. Ce qu'il

importe de déterminer, c'est le degré de certitude qu'une telle méthode nous fournit sur la réalité et la grandeur des actions d'ions. Or, d'une part, les résultats observés se prêtent, quand il s'agit d'actions à distance sur un organe profond, à une interprétation complexe. Cette complexité d'interprétation résulte du fait que l'expérimentateur ignore complètement si les ions introduits sont restés réellement libres ou si, au contraire, ils sont entrés, après pénétration intra-organique, soit partiellement, soit totalement, dans de nouveaux groupements moléculaires. Ce n'est donc qu'arbitrairement que la réaction observée peut être rapportée à une action d'ion libre. D'autre part, cette méthode, susceptible de se prêter — et relativement encore, on le voit — à établir le sens qualitatif d'une action d'ion, ne saurait, du moins, servir à déterminer le rapport respectif d'action de l'ion libre et de l'atome combiné, c'est-à-dire précisément le problème physiologique tel qu'il se pose au sein des plasmas et des cellules de l'être vivant.

Notre méthode générale de recherches se trouvait par ces considérations déterminée et imposée. Nous nous sommes servis de solutions équimoléculaires de divers sels d'un même cathion, en milieu chimique défini, contenant à la fois des ions libres et des molécules complètes, et dont nous avons déterminé la grandeur respective d'influence organique.

Divers desiderata devaient encore retenir notre attention.

En dehors des conditions d'équilibre osmotique qui doivent être réalisées entre la solution d'étude et le réactif vivant destiné à en traduire l'influence, il y a deux conditions essentiellement importantes à réaliser pour la bonne conduite d'une démonstration réellement probante d'action d'ion.

Tout d'abord l'ion d'étude influençant doit avoir un sens d'action très nettement défini.

En outre, l'organe influencé doit pouvoir traduire l'impression reçue en dehors de toute perturbation étrangère. C'est dire que dans le cas de l'expérimentation animale, il doit être placé dans des conditions telles qu'il soit à l'abri de toute influence *organique* ou *extérieure* pouvant modifier secondairement, par mécanisme réflexe ou direct, son fonctionnement. L'organe doit donc être isolé. Chez l'animal la multiplicité des relations organiques fonctionnelles et l'existence de mécanismes réactionnels compensateurs, d'une part, la difficulté ou même l'impossibilité de localiser les effets de la substance d'épreuve, d'autre part, sont autant de causes qui, en créant tout un jeu de réactions secondaires s'enchevêtrant et s'influençant réciproquement les unes les autres, empêchent toute détermination exacte de la *grandeur d'influence directe d'une substance définie sur le fontionnement d'un organe déterminé*. L'organe isolé se prête seul, en définitive, à la solution d'un tel problème. Et ainsi la méthode de circulation artificielle à travers l'organe en survie devient une *méthode de mesure quantitative de réactions biologiques à un agent déterminé*.

D'une part, le cathion K a été choisi comme ion d'étude influençant, en

raison de la constance et de la netteté de son action dépressive sur le cœur. D'autre part, le cœur isolé du lapin a été choisi comme organe d'étude influencé; en raison des conditions actuellement bien acquises qui rendent l'expérimentateur

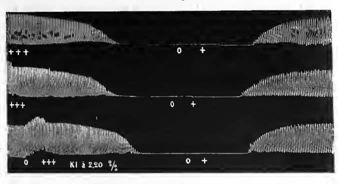


Fig. 44. — *Cœur isolé de lapin* : en + Ringer-Locke; en + + + Ringer-Locke additionné d'*Iodure de K.* Lire de gauche à droite. (Photogravure.)
Tracés réduits de 1/3.

assez complètement maître de la régularité du fonctionnement de cet organe hors de l'organisme.

Un grand nombre de cœurs isolés ont été soumis par la méthode générale

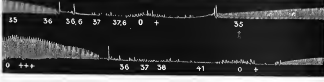


Fig. 45. — *Cœur isolé de lapin* : en + Ringer-Locke; en + + + Ringer-Locke additionné de *Chlorate de K.* (Photogravure.)
Tracés réduits de 1/3.

d'irrigation coronaire de Langendorff à des circulations alternantes de liquide de Ringer-Locke et de ce même liquide, additionné de l'un des sels potassiques suivants : *chlorure*, *bromure*, *iodure*, *nitrate*, *chlorate*, *ferrocyanure*, *formiate*,

acétate, *lactate*. Les diverses solutions potassiques, *équimoléculaires*, correspondaient à 1 gramme de KCl par litre, soit au titre $\frac{1}{74,5}$ normal.

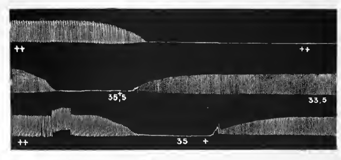


Fig. 46. — *Cœur isolé de lapin* : en + Ringer-Locke; en + + Ringer-Locke additionné de *Nitrate de K*. (Photogravure.)
Tracés réduits de 1/3.

Les résultats ont été les suivants :

Chlorure, *Bromure*, *Iodure*, *Nitrate de K* exercent (à cette concentration) une action d'arrêt total : arrêt initial des ventricules, secondaire des oreillettes; les

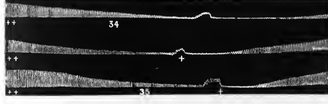


Fig. 47. — *Cœur isolé de lapin* : en + Ringer-Locke; en + + Ringer-Locke additionné d'*Acétate de K*. (Photogravure.)
Tracés réduits de 1/3.

ventricules sont relâchés, leurs cavités très distendues, et les battements rythmiques ne reprennent que si, après avoir suspendu l'arrivée du liquide toxique, on

fait circuler de nouveau à travers le cœur la solution de Ringer-Locke. Type d'action donné par les figures 44 et 46.

Chlorate et *Ferrocyanure de K* produisent une diminution extrême de la force des battements du cœur, qui sont affaiblis et irréguliers mais n'arrivent pas à s'arrêter tout à fait. Type d'action donné par la figure 45.

Formiate, *Acétate* et *Lactate* produisent un ralentissement inappréciable du rythme cardiaque et seulement une diminution de la force des contractions, dans des proportions encore moindres que les précédents. Type d'action donné par les figures 47 et 48.

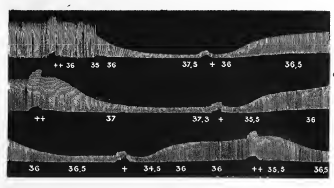


Fig. 48. — *Cœur isolé de lapin* : en + Ringer-Locke ; en + + Ringer-Locke additionné de *Lactate de K* (Phototypie.)

Tracés réduits de 1/3.

Des expériences similaires, répétées avec les sels de Na correspondants, et aux mêmes concentrations moléculaires, montrent que tout rôle propre de l'anion, *aux concentrations moléculaires expérimentées*, doit être mis hors de cause pour expliquer l'échelle de toxicité cardiaque des divers sels de potassium en solutions équimoléculaires. Donc :

a) L'étude d'une série de sels de potassium, dans *lesquels le cathion K exerce seul ou d'une façon prépondérante une action définie sur le cœur*, montre que la grandeur de l'action cardio-toxique dépressive est variable pour les divers sels à même concentration moléculaire ;

b) L'échelle de toxicité des sels étudiés correspond à leur échelle de disso-

ciation électrolytique : sels minéraux, plus dissociés et plus toxiques; sels organiques, moins dissociés et moins toxiques.

c) Toute influence de l'anion devant être mise hors de cause, c'est donc bien la teneur des solutions en potassium ionisé qui règle l'intensité de la réaction biologique, indépendamment de la teneur brute des solutions en potassium.

Ces recherches constituent ainsi la *démonstration directe, sur un organe en fonctionnement physiologique, des rapports qui relient l'intensité des réactions biologiques à la grandeur des phénomènes d'ionisation.*

SECTION IX

RECHERCHES SUR LE ROLE BIOLOGIQUE DU CALCIUM

(En collaboration avec H. Busquet.)

Calcium et Inhibition cardiaque.

1. **Inhibition cardiaque et sels de sodium** (*C. R. Soc. de Biol.*, 5 déc. 1908, t. LXV, p. 571-573).

2. **Inhibition cardiaque et calcium** (*C. R. Soc. de Biol.*, 12 déc. 1908, t. LXV, p. 599-602).

3. **Inhibition cardiaque et sels de sodium en injection intra-vasculaire** (*C. R. Soc. de Biol.*, 23 janv. 1909, t. LXVI, p. 127-130).

4. **Action empêchante exercée par le citrate neutre de sodium vis-à-vis du chlorure de calcium dans le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur** (*C. R. Soc. de Biol.*, 13 févr. 1909, t. LXVI, p. 247-250).

5. **Sur le rôle décalcifiant des citrates. Non-identité d'action du citrate et des ferro- et ferri-cyanures de sodium sur le cœur et le nerf vague** (*C. R. Soc. de Biol.*, 20 févr. 1909, t. LXVI, p. 285-288).

6. **Sur l'antagonisme du citrate tri-sodique et du calcium dans le fonctionnement du cœur et de son appareil nerveux modérateur** (*C. R. Acad. des Sc.*, 1er mars 1909, t. CXLVIII, p. 575-578).

7. **Utilisation du calcium minéral et organique dans le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur** (*C. R. Soc. de Biol.*, 15 mai 1909, t. LXVI, p. 779-782).

8. **Mécanisme général et cause immédiate de la suppression fonctionnelle de l'inhibition cardiaque pendant l'irrigation du cœur avec les solutions isotoniques des sels de sodium** (*C. R. Soc. de Biol.*, 12 juin 1909, t. LXVI, p. 958-961).

9 et 10. **Le calcium, condition chimique nécessaire de l'inhibition cardiaque** (2 mémoires) (*Journ. de physiol. et de path. gén.*, sept. 1909, t. XI, pp. 807-821, 851-866).

Ces recherches ont fait connaître une nouvelle fonction biologique du calcium. Elles ont démontré que *le calcium est une condition chimique nécessaire de l'inhibition cardiaque.* Cette donnée intéresse la physiologie générale à un double titre : d'abord parce qu'elle étend le champ d'action biologique d'un élément minéral particulièrement important, ensuite parce qu'elle constitue la première détermination d'une condition chimique spécifique de fonctionnement d'un appareil nerveux inhibiteur.

Tout un ensemble de faits expérimentaux l'imposent :

1° L'irrigation du cœur pratiquée *in situ* chez la grenouille (fig. 49) avec les solutions isotoniques des divers sels de Na (*chlorure*, *bromure*, *iodure*, *bicarbonate*, *chlorate*, *nitrate*, *sulfate*...) qui sont compatibles avec le fonctionnement cardiaque fait disparaître l'effet cardio-inhibiteur ordinaire de l'excitation électrique du vague ou du sinus ;

2° Ces solutions exercent leur influence empêchante vis-à-vis de l'appareil inhibiteur cardiaque pendant le passage même de la solution, à partir de la dose efficace, ou immédiatement après la cessation du lavage. Dans le cas de lavage juste efficace à suspendre le fonctionnement normal de l'appareil inhibiteur cardiaque, celui-ci récupère très vite son pouvoir fonctionnel, en l'absence de toute circulation ;

3° L'*addition de calcium* aux solutions isotoniques de sels de sodium leur confère la faculté de maintenir le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur que, par elles-mêmes, elles suppriment, en circulation artificielle à travers le cœur ;

4° Pour obtenir ce résultat, il suffit de *doses infimes* de calcium (0 gr. 025 à 0 gr. 05 de $CaCl^2$ p. 1.000) ajoutées à une solution isotonique de sel de sodium ;

5° Le potassium, le strontium, le baryum et le magnésium ne peuvent pas suppléer le calcium pour le maintien de l'excitabilité normale et du fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur : le rôle du calcium dans la production de l'inhibition cardiaque apparaît *spécifique* ;

6° Les différents sels solubles de Ca (*azotate*, *chlorate*, *chlorure*, *ferrocyanure*, *iodure*, *acétate*, *formiate*, *glycérophosphate*, *lactate*, *malate*), à des doses équimoléculaires à 0 gr. 025 de $CaCl^2$ p. 1.000 confèrent à la solution de NaCl à 6 p. 1.000 le pouvoir d'entretenir, en circulation artificielle à travers le cœur, le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur ;

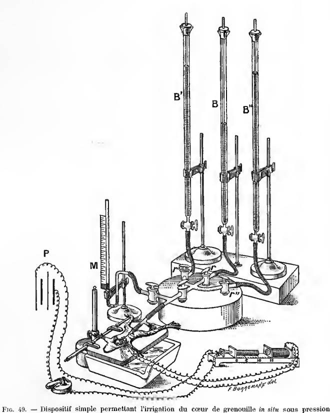


Fig. 49. — **Dispositif simple permettant l'irrigation du cœur de grenouille *in situ* sous pression constante et l'interchangeabilité des liquides de circulation artificielle, de même que l'excitation du pneumogastrique, à tout moment voulu de l'expérience.**

Les expériences ont porté sur *Rana esculenta* et *R. temporaria* : individus très vigoureux et systématiquement alimentés. La grenouille, immobilisée par destruction de la moelle, est saignée par section du bulbe aortique. L'un des nerfs pneumogastriques (droit ou gauche indifféremment) est isolé. La recherche, l'isolement et la charge du nerf sur les électrodes sont faits avec un soin très minutieux, en évitant de tirailler ou de léser le nerf : de nombreux cas de *prétendue inexcitabilité* du vague chez la grenouille tiennent, en effet, à des traumatismes artificiels subis par le nerf au cours de sa préparation. Une canule fine est introduite dans la veine cave et fixée dans ce vaisseau. Cette canule communique avec la branche commune des burettes graduées B, B', B'', dont on peut faire circuler alternativement les liquides à travers le cœur. La pression du liquide à l'entrée dans le cœur est de 2 cm. 5 d'eau; *elle ne doit pas dépasser 3 centimètres d'eau*, sinon la distension du cœur est susceptible d'intervenir comme facteur propre d'influence sur les résultats de l'excitation du pneumogastrique. Le liquide de circulation artificielle passe dans les oreillettes et le ventricule, puis sort par le bulbe aortique sectionné. Le nerf vague est interrogé pendant le lavage : les excitations sont faites avec le courant induit du chariot de Gaiffe (petit modèle) et, dans chaque cas, on détermine préalablement le seuil pour lequel on obtient l'arrêt des battements cardiaques pendant un temps appréciable, soit une durée minima de sept à huit secondes.

7° Les solutions des différents sels de Ca, équimoléculaires à $CaCl^2$ à 0 gr. 025 mgr p. 1.000 et dans lesquelles le calcium se trouve au même degré d'ionisation totale, manifestent une activité égale d'action pour le maintien ou la réapparition du pouvoir fonctionnel de l'appareil nerveux cardio-inhibiteur;

8° Certaines substances calciques (gomme, gélatine) et les extraits d'organes riches en Ca (foie, rate) confèrent à l'eau salée physiologique le pouvoir de maintenir le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur;

9° Tandis qu'*en circulation artificielle* à travers le cœur les divers sels de sodium compatibles avec le fonctionnement cardiaque suppriment uniformément le pouvoir cardio-inhibiteur du vague, *en injection intra-vasculaire* les sels de Na, dont les sels correspondants de Ca sont insolubles dans le sang (*fluorure*, *carbonate*, *oxalate*) ou se comportent comme tels (*citrate*), suppriment seuls le fonctionnement de l'appareil d'arrêt cardiaque, de même qu'ils altèrent le fonctionnement propre du cœur. La fonction cardio-inhibitrice peut être suspendue seulement temporairement dans le cas du carbonate. Les sels de Na, dont les sels correspondants de Ca sont solubles dans le sang, n'exercent pas d'action nocive sur le fonctionnement du cœur ou de son appareil d'arrêt;

10° Il existe entre le citrate tri-sodique et le calcium un antagonisme qui se manifeste avec netteté dans le fonctionnement de l'appareil modérateur cardiaque, comme dans le fonctionnement même du cœur. Cet antagonisme est de nature chimique. En proportions définies dans une solution de $CaCl^2$, le citrate neutre de sodium empêche l'ion calcium d'exercer sa spécificité d'action sur le nerf vague comme sur le cœur : dans ces conditions, le citrate de sodium se comporte, au point de vue physiologique, comme un véritable décalcifiant. Une dose convenable de $CaCl^2$ triomphe de l'action empêchante du citrate;

11° Les ferro- et ferri-cyanures de Na, sels à radical acide polyvalent comme le citrate, n'exercent pas comme ce sel, soit en circulation artificielle, soit en injection intra-vasculaire — et à des concentrations moléculaires même supérieures, — d'action nocive sur le cœur ou sur son appareil inhibiteur. L'action nocive qu'exerce le citrate vis-à-vis du cœur et de son appareil nerveux d'arrêt n'est donc pas la conséquence des qualités physiques propres dont jouit le radical acide citrique, à titre d'ion négatif plurivalent, mais relève bien d'un mécanisme proprement chimique d'immobilisation du calcium;

12° Une circulation artificielle de NaCl à 6 p. 1.000 s'effectuant à travers le cœur de grenouille *en cycle fermé* ne supprime pas, comme dans les conditions du lavage par NaCl *à liquide perdu*, le fonctionnement de l'appareil cardio-modérateur. L'action suspensive exercée sur le pouvoir cardio-inhibiteur du vague par les solutions isotoniques de sels de sodium, employées comme liquides de circulation artificielle à travers le cœur, tient donc à la soustraction par le lavage d'une substance nécessaire à la production de l'inhibition cardiaque, substance *spécifique* que tous les faits précédents démontrent être le calcium.

Si l'on fait maintenant la synthèse de cet ensemble de faits expérimentaux, complémentaires et solidaires les uns des autres, on voit qu'ils concourent à démontrer que *le calcium est une condition chimique nécessaire de l'inhibition cardiaque.* Le calcium n'est pas seulement un agent modérateur d'activité cellulaire (J. Lœb, L. Sabbatani); il apparaît ici plus encore : c'est la condition même, *la condition spécifique du fonctionnement d'un appareil nerveux inhibiteur* tel que l'appareil nerveux modérateur cardiaque. Le rôle biologique du calcium s'étend. Aussi le mécanisme intime de l'inhibition cardiaque se laisse enfin dans quelque mesure pénétrer.

II

La décalcification, processus toxique cardiaque.

1. **Toxicité pour le cœur, en circulation artificielle, des solutions isotoniques de phosphates de sodium. — Son mécanisme décalcifiant** (*C. R. Soc. de Biol.*, 6 mars 1909, t. LXVI, p. 384-387).
2. **La décalcification, processus toxique cardiaque. — Toxicité des phosphates neutre et basique de sodium pour le cœur isolé. Son mécanisme décalcifiant** (*Journ. de physiol. et de path. gén.*, novembre 1909, t. XI, p. 1026-1034).

Le mécanisme intime intra-cellulaire des actions toxiques nous échappe, on peut dire, entièrement. Sans doute, il apparaît bien que l'influence nocive d'une substance relève, dans son mécanisme dernier, d'un trouble de l'équilibre physique ou chimique du milieu humoral ou des éléments cellulaires. Mais, dans chaque cas particulier, nous ignorons tout ou à peu près tout de la nature intime des troubles produits ; nous ignorons encore plus, par conséquent, les rapports directs qui unissent ces troubles avec les déviations de l'activité fonctionnelle. Voici, par exemple, deux types de poisons du cœur : d'une part, le potassium, de l'autre, l'atropine. Le potassium, comme de multiples travaux concourent unanimement à le faire admettre, est un poison *direct*, immédiat de la fibre musculaire sur laquelle il exerce une influence paralysante, d'où relâchement du cœur en diastole. L'atropine est, au contraire, un poison cardiaque *indirect* : elle renforce et accélère les systoles en suspendant l'action de l'appareil nerveux cardio-modérateur. Il nous semble connaître ainsi l'action intime de ces poisons. Mais par quel mécanisme dernier le potassium paralyse-t-il la fibre musculaire ? Quels sont les rapports intimes entre les modifications physico-chimiques subies par le tissu cardiaque et la disparition de son fonctionnement ? Nous l'ignorons

totalement. De même pour l'atropine : le mécanisme par lequel elle supprime l'activité de l'appareil modérateur cardiaque reste entièrement inconnu.

C'est que la solution de ces problèmes de pharmacodynamie générale est étroitement liée aux progrès de nos connaissances de physiologie générale sur la mécanique cellulaire. Pour définir l'action toxique au sens précisé ici, il nous faudrait déterminer tout d'abord, pour tous les tissus et tous les organes, les facteurs physiques et chimiques qui conditionnent d'une façon nécessaire et continue le fonctionnement de ces tissus et de ces organes. Il nous faudrait connaître, en outre et surtout, les rapports directs et intimes qui unissent les substances contenues dans le protoplasma ou les humeurs qui les baignent avec l'activité fonctionnelle de ce protoplasma.

En effet, une fois déterminés les facteurs physiques et chimiques qui conditionnent nécessairement le fonctionnement d'un organe, on peut penser que diverses actions toxiques sont susceptibles de relever, en dernière analyse, de la privation (par précipitation chimique) ou de la neutralisation (antagonisme chimique ou physiologique) d'une substance nécessaire à ce fonctionnement. Dans le cas particulier du cœur, par exemple, il deviendra légitime, en raison de l'importance particulière du Ca dans la production de son activité rythmique, de rechercher si certaines actions toxiques ne relèvent pas purement et simplement de la soustraction ou de l'immobilisation de l'ion calcique par la substance étrangère introduite dans l'organisme.

Les recherches précédentes ont démontré, en particulier, que les différents sels de Na étaient ou non toxiques vis-à-vis de l'appareil modérateur cardiaque, selon qu'ils étaient ou n'étaient pas des précipitants du calcium. On se trouve ici en face de l'explication synthétique d'une série de faits dont la signification biologique apparaît claire et simple, une fois connue la raison intime et commune qui les explique et les réunit.

Ces recherches nouvelles apportent la preuve directe d'un mécanisme du même ordre, en ce qui concerne la toxicité des phosphates neutre et basique de sodium vis-à-vis du cœur isolé. *La décalcification apparaît comme un processus spécial*, à envisager désormais, *d'action toxique cardiaque*.

Cette donnée résulte des faits expérimentaux suivants :

1° Les solutions isotoniques des phosphates mono-, di- et tri-sodiques, en irrigation à travers le cœur de grenouille *in situ*, exercent une action d'arrêt diastolique *brutale* et *immédiate*, qui permet de considérer ces sels comme extrêmement toxiques vis-à-vis du cœur isolé ;

2° La toxicité du phosphate mono-acide tient à sa nature acide propre. Ce qui le démontre, c'est que l'arrêt du cœur par le phosphate acide est *définitif*, tandis que le cœur arrêté par les phosphates neutre et basique de soude peut se

remettre à battre convenablement, à la condition de faire circuler soit une solution de phosphate *saturée* de CO^2, ou mieux encore une solution à la fois saturée de CO^2 et additionnée de $CaCl^2$;

3° La toxicité cardiaque des solutions isotoniques de phosphates di- et tri-sodiques, employées comme liquides de circulation artificielle à travers le cœur de la grenouille, est nettement atténuée du fait de la saturation des solutions par CO^2;

4° Les solutions isotoniques de phosphates di- et tri-sodiques, contenant de faibles doses de calcium dissous en présence de CO^2, permettent, employées comme liquides de circulation artificielle pour le cœur, un fonctionnement cardiaque énergique et régulier.

Ces derniers faits constituent la preuve directe que les solutions de phosphates di- et tri-sodiques exercent leur toxicité vis-à-vis du cœur isolé par un mécanisme décalcifiant.

Utilisées seules, les solutions de phosphates di- et tri-sodiques sont des précipitants du calcium : le cœur, manquant de Ca dissous, s'arrête en diastole. Grâce à la présence de CO^2, les phosphates di- et tri-calciques préalablement formés et précipités peuvent se redissoudre : Ca dissous est dès lors utilisable par le cœur, dont le fonctionnement se maintient ou reprend. Et l'innocuité des solutions de phosphates di- et tri-sodiques saturées de CO^2 explique l'*apparente contradiction* existant entre la toxicité violente des phosphates neutre et basique de Na pour le cœur isolé et leur innocuité *en injection intra-vasculaire*. Les phosphates neutre et basique de sodium, injectés dans le torrent circulatoire, trouvent du CO^2 en abondance dans le sang, particulièrement au cas d'une injection intraveineuse. Le calcium du sang, ne subissant pas ou ne subissant que passagèrement une précipitation, peut être immédiatement redissous: le fonctionnement cardiaque n'est pas troublé ou ne peut l'être que très passagèrement.

En résumé, l'étude du déterminisme spécial de l'action toxique exercée par les phosphates neutre et basique de soude sur le cœur isolé permet d'établir que *la décalcification réalise un véritable processus toxique cardiaque*. Cette donnée intéresse à un haut degré la pharmacodynamie générale comme la médecine pratique. Elle peut éclairer la pathogénie de divers troubles cardiaques, et en guider la thérapeutique.

SECTION X

RECHERCHES DE PHARMACODYNAMIE ET DE TOXICOLOGIE CARDIO-VASCULAIRES.

1. **De l'action de la cocaïne sur le cœur** (en collaboration avec R. Moulinier; *C. R. Soc. de Biol.*, 21 mai 1898, t. L, p. 566-569).

Les données établies par cette étude sont les suivantes :

a) On peut provoquer chez la grenouille une intoxication lente et progressive du cœur par l'*instillation directe*, à intervalles convenables, de gouttes d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 p. 100 sur le ventricule et les oreillettes *in situ*;

b) A la *phase initiale* de l'intoxication les pulsations enregistrées par la pince cardiaque de Marey augmentent d'amplitude, en conservant un rythme régulier. Dans une phase *secondaire* les pulsations prennent un *rythme périodique*. Ce rythme présente, suivant le moment de l'intoxication et suivant la susceptibilité individuelle, des *groupes* réguliers de 5, 4, 3 ou 2 pulsations séparées par des pauses intermédiaires. Dans une troisième phase, *phase terminale*, il se produit de la *dissociation auriculo-ventriculaire* à rythme $\frac{nO}{1V}$ (c'est-à-dire n variable). La mort du cœur se traduit par l'*arrêt du ventricule en systole*, avec *oreillettes dilatées* très distendues.

2. **Sur le mécanisme musculaire de l'action cardio-inhibitrice des sels de potassium** (en collaboration avec H. Busquet; *C. R. Soc. de Biol.*, 4 mai 1907, t. LXII, p. 785-788).

Howell (1902) a posé la question de rapports directs entre l'arrêt du cœur produit par le potassium et celui produit physiologiquement par le pneumogastrique : l'action inhibitrice du vague se ramènerait à une mise en liberté de K produisant secondairement l'arrêt diastolique du cœur. Par le moyen de

circulations artificielles faites dans le cœur isolé du lapin, d'une part avec du liquide de Ringer-Locke et, d'autre part, avec ce même liquide additionné de KCl, ces recherches ont fait ressortir les différences qui existent entre le mode d'*action cardio-paralytique* du potassium et le mode d'*action cardio-inhibitrice* propre du pneumogastrique :

a) Le potassium produit une décroissance graduelle de l'amplitude des contractions cardiaques : le tracé est analogue à une *courbe de fatigue*. Le pneumogastrique, au contraire, produit l'arrêt du cœur sans diminution préalable de l'amplitude des systoles ;

b) Après l'arrêt du cœur sous l'influence de K, la reprise des battements par restitution du liquide de Ringer-Locke normal se fait suivant un mode progressif : l'amplitude des systoles augmente de plus en plus et ne retrouve qu'au bout de quelques secondes sa valeur primitive. Les premières contractions qui apparaissent après l'arrêt du cœur produit par l'excitation du pneumogastrique *in vivo* chez le lapin ont d'emblée toute leur amplitude, sans passer par une phase d'accroissement graduel ;

c) L'arrêt du cœur produit par le potassium se maintient tant que le liquide toxique continue à circuler dans le système coronaire. Les battements du cœur arrêté par le pneumogastrique reparaissent à un moment donné, malgré la continuation de l'excitation ;

d) Le cœur, dont l'appareil modérateur a été mis hors d'action par l'atropine, est arrêté comme un cœur normal par les sels de K. Le cœur atropinisé ne subit plus, au contraire, l'action inhibitrice du pneumogastrique.

En résumé, l'action *cardio-paralytique* musculaire du potassium se distingue de l'action *cardio-inhibitrice* nerveuse du pneumogastrique.

3. **Influence de la vératrine sur la forme de la pulsation cardiaque. Contribution à l'étude du tétanos du cœur** (en collaboration avec H. Busquet ; *C. R. Soc. de Biol.*, **25 mai 1907, t. LXII, p. 943-946).**

4. **Sur le tétanos du cœur** (*C. R. Soc. de Biol.*, **29 juin 1907, t. LXII, p. 1220-1222).**

5. **A propos du tétanos du cœur** (*C. R. Soc. de Biol.*, **13 juillet 1907, t. LXIII, p. 67).**

Si, dans le système coronaire du cœur de lapin isolé, on fait circuler du liquide de Ringer-Locke additionné de vératrine, la contraction cardiaque se développe avec les particularités suivantes : la ligne d'ascension a l'aspect d'un escalier et est constituée par une série de secousses dissociées ; ensuite apparaît un plateau horizontal suivi d'une ligne de descente sur laquelle on remarque une ondulation secondaire, analogue à celle de la secousse du muscle squelettique vératrinisé. La contraction a donc un aspect tétaniforme.

Le tracé de la figure 50 montre la netteté avec laquelle le cardiogramme pré-

sente le phénomène d'addition et de superposition des secousses, c'est-à-dire l'élément fondamental de la *Summationscurve* (Helmholtz) qui constitue le trait caractéristique du tétanos.

Comment expliquer ce tétanos? La plus importante objection opposée par quelques physiologistes, comme Kronecker, à la possibilité du tétanos cardiaque est l'existence de la phase réfractaire. Sans doute, celle-ci intervient pour limiter la



Fig. 50. — Forme tétanique de la pulsation du cœur isolé de lapin, sous l'influence de la vératrine. (Photogravure.)

S, Temps en secondes. — Lire de gauche à droite.

facilité à produire le tétanos du cœur. Mais la phase réfractaire n'est pas un obstacle absolu : elle ne l'est pas pour les excitations « infaillibles » de Bowditch, et Marey lui-même a montré comment une fréquence suffisante de telles excitations arrivait à mettre le cœur en tétanos. En outre, la durée de la phase réfractaire peut être considérablement réduite par l'augmentation d'excitabilité du muscle cardiaque. Il y a donc nécessairement un seuil de disparition pour une valeur suffisante de l'excitabilité. Or, c'est justement le caractère de la vératrine d'augmenter considérablement l'excitabilité musculaire. Sous l'influence de l'augmentation notable de l'excitabilité de sa fibre musculaire produite par la vératrine, le cœur peut

donc répondre désormais à un plus grand nombre d'excitations venues de ses centres ganglionnaires ou produites par les variations de son métabolisme : son tétanos est devenu possible.

6. **Quelques remarques sur l'interprétation de tracés pléthysmographiques et les effets cardio-vasculaires de la fumée de tabac** (*C. R. Soc. de Biol.*, 7 décembre 1907, t. XLIII, p. 630-631).

7. **Un mot et un tracé sur les réactions provoquées dans le rein par l'excitation du pneumogastrique** (*C. R. Soc. de Biol.*, 28 décembre 1907, t. LXIII, p. 801-802).

8. **A propos de l'intoxication tabagique, considérée dans les conditions du fumeur** (*C. R. Soc. de Biol.*, 25 janvier 1908, t. LXIV, p. 116-117).

Ces notes de critique expérimentale ont eu pour simple but, à l'occasion de travaux sur l'intoxication tabagique expérimentale, de bien spécifier la relativité des applications que l'on pouvait faire de telles études au cas spécial de l'homme fumeur accoutumé. J'ai voulu marquer que le vrai problème intéressant à résoudre au point de vue de l'économie sociale est celui des *conditions* et des *limites dans lesquelles l'usage habituel du tabac est nocif ou indifférent pour le fumeur accoutumé*. Les données de ce problème sont particulièrement complexes, en raison de l'influence prépondérante que l'on doit accorder, dans l'espèce, au facteur individuel. Aussi m'a-t-il paru légitime de faire observer que sa solution est indépendante de nos connaissances sur le tabagisme aigu.

9. **Trémulations fibrillaires du cœur du cobaye sous l'influence du chloroforme** (en collaboration avec H. Busquet; *Soc. de Biol.*, 16 janvier 1909, t. LXVI, p. 90-93).

Ces recherches ont fait connaître chez le cobaye un mode particulier de réactivité cardiaque qui n'avait pas encore été signalé:

a) L'insufflation d'un air chargé de vapeurs de chloroforme dans le poumon du cobaye soumis à la respiration artificielle provoque des *trémulations fibrillaires* dans le cœur de cet animal;

b) La fibrillation apparaît rapidement après une période d'accélération préalable. Elle est limitée aux ventricules dont les vaisseaux superficiels sont très dilatés, et persiste, que l'on supprime ou que l'on continue les inhalations de $CHCl^3$. Le maintien de la respiration artificielle, avec suppression du chloroforme, ne rétablit pas le cœur;

c) Le mode réactionnel particulier du cœur du cobaye au chloroforme paraît

spécial à cet anesthésique. Il ne se retrouve pas dans la mort par inhalation artificielle d'éther ou par asphyxie : dans ces deux cas le cœur du cobaye, comme celui des autres animaux, meurt en diastole.

10. **Sur l'action vaso-constrictive de la choline** (en collaboration avec H. Busquet; *C. R. Soc. de Biol.*, 17 juillet 1909, t. LXVII, p. 218-221).

11. **Addition d'effets hypertenseurs de choline et d'adrénaline** (en collaboration avec H. Busquet; *C. R. Soc. de Biol.*, 24 juillet 1909, t. LXVII, p. 277-280).

12. **Choline et glandes hypotensives** (en collaboration avec H. Busquet; *C. R. Soc. de Biol.*, 29 janvier 1910, t. LXVIII, p. 156-159).

13. **Choline et ovaire. Persistance de l'effet hypotenseur ovarien chez l'animal atropinisé** (en collaboration avec H. Busquet; *C. R. Soc de Biol.*, 5 février 1910, t. LXVIII, p. 223-224).

14. **Remarques sur l'action cardio-vasculaire du corps jaune** (*C. R. Soc. de Biol.*, 21 mai 1910, t. LXVIII, p. 875-876).

Depuis les recherches initiales de Gaehtgens (1870) et de Bœhm (1885), de multiples travaux avaient été publiés sur l'action cardio-vasculaire de la choline. On ne pouvait cependant pas dire que ce fût là un problème résolu. Les opinions les plus contradictoires avaient été émises. Si les uns, en effet, attribuaient à la choline une action hypotensive et l'envisageaient comme un dépresseur cardiaque ou un vaso-dilatateur, d'autres, au contraire, pensaient avoir démontré que la choline est un agent vaso-constricteur, nettement hypertensif.

Le premier résultat de nos recherches a été de démontrer que l'*influence de la dose* est un élément qui intervient d'une façon tout à fait prépondérante pour déterminer la nature des réactions cardio-vasculaires de la choline. Des doses de 1 à 2 milligrammes par kilogramme chez le chien chloralosé ou curarisé, injectées par la veine saphène, produisent un *effet hypotenseur exclusif*, immédiat et passager. Des doses supérieures à 2 milligrammes par kilogramme d'animal (soit 4 à 5 milligrammes) produisent sur la tension artérielle une action plus complexe : l'effet initial hypotenseur, très passager, est suivi immédiatement d'un *effet secondaire hypertenseur* de durée beaucoup plus longue.

C'est que, en dehors des troubles cardiaques immédiats à effet hypotenseur produits par la choline, celle-ci exerce en fait une action vaso-constrictive qui, parfois contrebalancée et masquée par les troubles cardiaques, peut être, en revanche, assez énergique pour déterminer le sens de variation, c'est-à-dire l'élévation de la pression artérielle. Cette action vaso-constrictive, admise par les uns et niée par les autres, se trouve mise *objectivement* en évidence dans ces recherches avec une netteté indiscutable par divers ordres d'expériences dans

lesquelles l'inscription volumétrique du rein a été associée à l'inscription manométrique de la pression carotidienne ou fémorale. Elle se révèle avec une intensité remarquable et, on peut dire, dans toute sa pureté (l'action dépressive cardiaque produite par l'excitation initiale de l'appareil cardio-inhibiteur étant mise hors d'état de se manifester soit en plus grande partie, soit totalement) chez l'animal aux pneumogastriques sectionnés ou qui a été atropinisé.

Le tracé de la figure 51 fait la preuve explicite de l'action vaso-constrictive énergique de la choline.

Comme conséquence directe de l'action vaso-constrictive de la choline il découle que cette substance doit, le cas échéant, exercer sur la pression artérielle une action hypertensive susceptible de s'ajouter à celle propre de l'adrénaline. La réalité de tels effets additifs peut être, en effet, manifestement mise en évidence chez le chien atropinisé. Il n'y a donc pas lieu de considérer, ainsi que l'ont fait quelques auteurs, la choline et l'adrénaline comme ayant des effets antagonistes sur la circulation.

La choline, susceptible à très faibles doses de produire un effet hypotenseur exclusif, immédiat et passager, intervient-elle dans l'action hypotensive des extraits glandulaires hypotenseurs?

On sait que Mott et Halliburton (1899) ont démontré que la choline n'a plus aucun effet hypotenseur chez l'animal atropinisé. Or, L. Haskovec (1895), K. Svehla (1896), E. A. Schæfer et S. Vincent (1899), S. Vincent et W. Sheen (1903) ont prouvé, de leur côté, que les extraits glandulaires de thyroïde, de thymus, d'hypophyse, de foie, de rein, de rate et de pancréas conservent leurs effets hypotenseurs chez l'animal atropinisé. Il était donc établi que la choline ne prend pas une part déterminante dans l'action dépressive glandulaire. Mais que la choline ne joue aucun rôle ou qu'elle joue un rôle faible, à la vérité, mais appréciable, cela ne pouvait être décidé qu'en sachant si l'atropine, qui fait disparaître tout effet hypotenseur de la choline, laisse persister *tout* ou seulement *partie* de l'effet hypotenseur des extraits glandulaires.

Il s'imposait donc d'étudier comparativement la *grandeur* de l'action hypotensive produite par les extraits glandulaires hypotenseurs *avant et après atropinisation*. Or, l'expérience montre que l'effet hypotenseur *primitivement manifesté* par les extraits de pancréas, de thymus, de thyroïde, *persiste dans son intégralité* (à la fois comme intensité et comme durée) après atropinisation préalable. La chute de pression et l'évolution du phénomène, *différentes d'ailleurs pour des extraits de glandes différentes* (ce qui élimine toute hypothèse de principe actif commun), sont tout à fait superposables pour un même extrait glandulaire *chez l'animal normal* et *chez l'animal atropinisé*.

La choline ne représente donc, à aucun degré, l'élément hypotenseur du thymus, de la thyroïde et du pancréas.

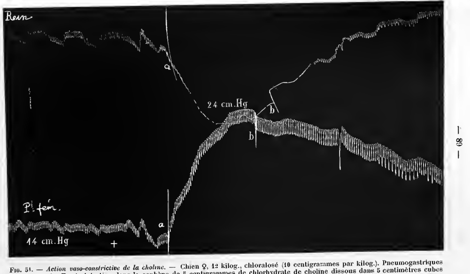


FIG. 51. — *Action vaso-constrictive de la choline.* — Chien ♀, 12 kilog., chloralosé (10 centigrammes par kilog.). Pneumogastriques sectionnés. En +, injection dans la saphène de 5 centigrammes de chlorhydrate de choline dissous dans 5 centimètres cubes d'une solution de NaCl à 9 p. 1000. Lire les tracés [photogravure] de gauche à droite, 1 centimètre = 8 secondes. Variations correspondantes de volume du rein et de la pression artérielle fémorale (kymographe de Ludwig).

L'épreuve de l'atropine, qui suffit à décider que la choline n'intervient pour rien dans l'action hypotensive des extraits de thymus, de thyroïde et de pancréas, n'avait pas encore été faite pour l'extrait d'ovaire.

Nos expériences ont montré que l'action hypotensive de l'extrait d'ovaire, primitivement manifestée chez le chien normal, *persiste dans son intégralité* chez l'animal atropinisé. La choline n'est donc pas l'élément hypotenseur de l'ovaire.

Dans des expériences faites sur l'action cardio-vasculaire comparée des macérations fraîches d'ovaire et de corps jaune, H. Busquet et moi avons constaté que l'action hypotensive de l'extrait de corps jaune est inconstante, et qu'*elle ne se manifeste pas dans des cas où l'extrait des ovaires eux-mêmes est franchement hypotenseur.*

15. **De l'action des sérums toxiques sur le cœur isolé d'animaux immunisés contre ces sérums** (en collaboration avec E. Gley; *C. R. Acad. d. Sc.*, 8 nov. 1909, t. CXLIX, p. 813-815).

Le cœur de plusieurs lapins immunisés contre les sérums d'anguille et de torpille a présenté à peu près les mêmes troubles que celui des témoins. Il suit de là que cet organe isolé et fonctionnant en liquide Ringer-Locke, c'est-à-dire privé de l'antitoxine présente dans le sang circulant de l'animal intact, ne résiste guère mieux à l'action de la toxine que l'organe de l'animal non immunisé. La résistance aux toxines tiendrait donc à la présence élective dans le sang des antitoxines spécifiques correspondantes. Mais le cœur de plusieurs autres lapins immunisés a paru posséder une certaine résistance à l'action de l'ichtyotoxine. L'antitoxine circulante pourrait donc, sans doute, aussi se fixer en partie sur les éléments musculaires. Il reste toutefois que la résistance du cœur de lapin immunisé est inconstante.

16. **Sur l'action cardio-vasculaire du café vert, comparée à celle de doses correspondantes de caféine** (en collaboration avec Em. Perrot; *C. R. Acad. d. Sc.*, 20 juin 1910, t. CL, p. 1703-1705).

Sous l'influence d'idées théoriques qui ont prévalu depuis une cinquantaine d'années en pharmacologie, on s'est préoccupé de retirer des plantes médicinales des produits cristallisés auxquels on a cru pouvoir rapporter, d'une part, l'action spécifique du végétal et qu'on a considérés, d'autre part, à la fois comme plus utiles et plus maniables.

Il se trouve que l'étude chimique des produits immédiats de la plante fraîche et l'étude physiologique de ces produits sont d'accord pour démontrer que le

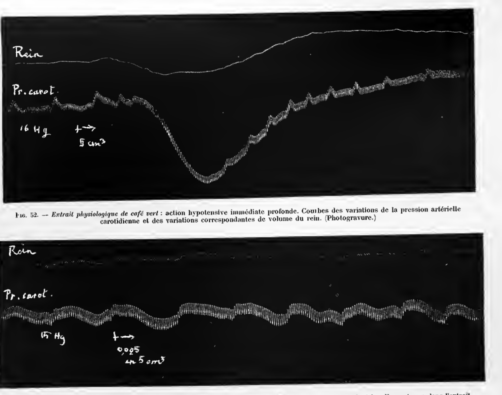


FIG. 52. — *Extrait physiologique de café vert* : action hypotensive immédiate profonde. Courbes des variations de la pression artérielle carotidienne et des variations correspondantes de volume du rein. (Photogravure.)

FIG. 53. — Absence de réaction cardio-vasculaire sous l'influence d'une dose de caféine (0gr,025mg) correspondant à celle contenue dans l'extrait de café vert. (*Id.*)

problème pharmacologique a été posé sous une forme trop schématique. La pharmacodynamie de la *plante fraîche* et la pharmacodynamie des *produits cristallisés* qu'on en peut retirer constituent, en fait, deux choses différentes, dont chacune a d'ailleurs son intérêt pratique, mais qui doivent être distinguées. C'est ce dont fait explicitement la preuve la comparaison des tracés des figures 52 et 53.

Le tracé de la figure 52 montre que l'extrait de café vert, préparé après destruction des diastases suivant la méthode de Perrot et Goris (*Acad. de Méd.*, 22 juin 1909), c'est-à-dire contenant les principes immédiats tels qu'ils se trouvent dans la plante fraîche, exerce une action cardio-vasculaire dépressive se manifestant par un léger ralentissement cardiaque, une chute profonde de la pression carotidienne et du volume du rein. L'effet hypotenseur se manifeste chez l'animal atropinisé comme chez l'animal normal. L'action cardio-vasculaire dépressive, manifeste à des doses d'extrait contenant 0 gr. 025 de caféine, est sans nul doute une action spécifique d'un groupement chimique particulier, puisque des doses correspondantes de caféine pure ne produisent (fig. 53), dans les mêmes conditions expérimentales, aucune action cardio-vasculaire apparente.

SECTION XI

DIVERS

1. **Nouvelles recherchee expérimentalee sur le rôle de l'asphyxie comme cause déterminante de la parturition** (en collaboration avec J. Chambrelent; *C. R. Soc. de Biol.*, 11 février 1899, t. LI, p. 107-108).

Relation de deux expériences de section double des pneumogastriques pratiquée sur des lapines en gestation. L'asphyxie terminale à laquelle ont succombé les deux animaux n'a provoqué dans aucun cas de contractions de l'utérus suffisantes à amener la parturition. L'asphyxie n'exerce donc pas sur la parturition l'influence déterminante qui lui avait été attribuée.

2. **Des effets à longue échéance de la réeection expérimentale du ganglion cervical supérieur eur la tension oculaire** (en collaboration avec F. Lagrange; XIII[e] *Congrès internat. de méd.*, Paris, 6 août 1900, *Section de physiol., phys. et chim. biol.*, Masson éd., p. 139-141 et *C. R. Soc. de Biol.*, 24 novembre 1900, t. LII, p. 990-991).

Ces recherches ont démontré que la résection du ganglion cervical supérieur chez le chien produit une diminution marquée de la tension du globe de l'œil. Cette hypotonie oculaire disparaît après quatre à six semaines. Dans la physiologie du sympathique cervical et dans l'histoire des faits relatifs au caractère durable ou passager des divers phénomènes consécutifs à l'extirpation expérimentale du ganglion cervical supérieur, l'hypotonie oculaire doit donc être rangée parmi les troubles passagers consécutifs à ce traumatisme.

Cette donnée expérimentale explique que la section du sympathique cervical, préconisée à un moment donné comme méthode de traitement du glaucome, n'ait produit dans les cas les plus favorables qu'une amélioration temporaire.

3. Sur la résistance comparée du canard et du pigeon à l'asphyxie dans l'air confiné (*C. R. Soc. de Biol.*, 15 juin 1907, t. LXII, p. 1120-1123).

Dans cinq expériences dans lesquelles un pigeon et un canard ont été placés simultanément sous une cloche de 50 litres hermétiquement close, *le canard a succombé régulièrement le premier à l'asphyxie dans l'air confiné* : les temps de résistance, dans les conditions expérimentales exposées, ont été respectivement, pour les divers canards, de 1 h. 49 m., 1 h. 43 m., 2 h. 5 m., 1 h. 34 m., 1 h. 55 m. Sur les cinq expériences, quatre ont été interrompues au moment de la mort du canard : ces quatre fois le pigeon a été retiré vivant, s'est promptement rétabli de ses troubles dyspnéiques et a parfaitement survécu dans la suite. Dans l'expérience qui a été continuée jusqu'à mort du pigeon sous la cloche, le pigeon a succombé après 2 h. 35 m., tandis que le canard correspondant avait succombé après 1 h. 49 m.

L'expérience d'asphyxie simultanée du canard et du pigeon dans l'air confiné est donc extrêmement nette. Tandis que le canard résiste *considérablement plus* que le pigeon à l'asphyxie *par submersion*, le canard résiste *notablement moins* que le pigeon à l'asphyxie *dans l'air confiné*. Le rapprochement de ces deux ordres opposés de résultats est extrêmement instructif : ils se complètent et s'éclairent l'un l'autre.

L'expérience dans l'air confiné montre clairement que la résistance du canard à l'asphyxie par submersion n'est point une résistance d'ordre général à l'asphyxie, mais une résistance étroitement restreinte au mode d'asphyxie par submersion. Elle donne leur véritable signification aux expériences antérieures, relatives au mécanisme de la résistance du canard à l'asphyxie. Il apparaît, en définitive, que *le canard ne présente pas*, à proprement parler, comparativement à d'autres oiseaux tels que le pigeon, *une résistance spécifique à la privation d'oxygène*. S'il s'agissait d'une telle résistance, elle devrait se manifester toutes les fois qu'intervient cette privation ou sa diminution par un mode quelconque. Or, pour que la résistance particulière du canard à l'asphyxie se manifeste, il faut que la privation d'oxygène ait lieu dans des conditions déterminées, qu'elle se produise au cours de la *vie aquatique*. C'est donc à ces conditions déterminées, c'est-à-dire à la vie aqutique que sont adaptés *immédiatement*, en fait, les mécanismes d'apnée, de ralentissement cardiaque, d'inhibition partielle des échanges, tous ces mécanismes qui sont mis exclusivement en branle par la submersion, par le contact de l'eau, en fin de compte, normalement, par l'acte de plonger. Tous ces phénomènes réactionnels du canard à la submersion gardent, après comme avant, leur même valeur objective; mais leur signification biologique s'élargit. Au lieu d'être envisagés comme des modes de défense liés à un épisode restreint de la vie de l'animal, ce sont des

modes d'adaptation qui dépassent de beaucoup cet épisode asphyxique, si important qu'il soit, et qui répondent, en réalité, à tout l'ensemble des besoins que crée à l'animal le milieu aquatique où il vit.

4. **Sur l'usage du sel et la nature potassique du sel de cendres du Congo** (en collaboration avec G. Denigès; *C. R. Soc. de Biol.*, 6 février 1909, t. LXVI, p. 223-225).

Analyse d'un sel de cendres du Congo, utilisé comme sel alimentaire par les indigènes d'une région située au confluent de l'Ibenga et de l'Oubanghi, par 2° de latitude Nord et 16° de longitude Est. Ce sel renferme seulement 0,6 p. 100 de NaCl et 94 p. 100 de sels de K, dont 86,4 de KCl. C'est, dans la littérature, le septième échantillon authentique de sel africain potassique. Il s'ajoute aux témoignages déjà favorables à l'opinion de L. Lapicque, qui soutient contre Bunge que les sels potassiques sont bien « la règle pour les tribus nègres de l'Afrique » et non pas l'exception.

On sait le mécanisme intime par lequel Bunge lie la coexistence, prouvée par des documents ethnographiques et l'observation des animaux herbivores, de l'alimentation végétale avec le besoin physiologique du sel. L'alimentation végétale, par son apport élevé en sels de potasse, entraîne secondairement une élimination de Na et de Cl, c'est-à-dire un déficit de NaCl : l'apport de *sel marin* répond à ce déficit. Puisque le chlorure de potassium peut suppléer et supplée en fait, depuis des siècles, chez des peuplades déterminées le chlorure de sodium, il se trouve ainsi démontré que la conception de Bunge ne se suffit pas à elle-même dans tous les cas.

L. Lapicque a émis l'opinion que le sel est utilisé dans la pratique comme excitant sensoriel, destiné à donner du goût à la nourriture par les céréales qui est généralement fade. L. Fredericq se rallie à cet avis. Denigès et Pachon pensent que, à ce titre, « l'usage du sel serait l'expression de *l'un des mécanismes qui prennent part à la mise en train de la sécrétion gastrique psychique*, c'est-à-dire à la formation du suc d'appétit de Pavloff » (*loc. cit.*, p. 225).

SECTION XII

RECHERCHES DE PSYCHO-PHYSIOLOGIE

1. **Dee phénomènes vaso-moteurs périphériques dans quelques cas déterminés d'activité cérébrale** (en collaboration avec F. L'Herminier; *Actes de la Société Linnéenne de Bordeaux*, 1897, t. LII, p. 217-236; 21 fig. dans le texte).

Dans une partie préliminaire de ces recherches, je me suis appliqué à établir les règles qu'il me paraît nécessaire de suivre étroitement puor une interprétation correcte des tracés de variations volumétriques d'organes, considérés comme facteurs d'expression de réactions vaso-motrices.

La considération seule de l'évolution générale du tracé pléthysmographique (*chute* ou *élévation* à partir du niveau primitif) ne se suffit pas à elle-même pour décider de l'*origine vaso-motrice* réelle de la variation positive ou négative de la courbe. Dans l'expérimentation animale l'inscription des variations concomitantes de la pression artérielle est le plus ordinairement associée à l'inscription des variations volumétriques : de la comparaison des deux courbes résulte la connaissance de l'origine *cardiaque* ou *vaso-motrice* d'une réaction circulatoire se produisant à un moment donné. Chez l'homme, la considération seule de l'évolution d'une courbe pléthysmographique ne se suffit pas davantage. On doit y associer un élément qui permette de juger de la variation concomitante de la pression artérielle. Or, s'il est vrai que l'ancienne loi de Marey du pouls à forte et à faible tension souffre des réserves qui m'ont précisément amené à lui substituer d'autres lois (Cf. Section VI de cet Exposé), il n'est pas moins exact, comme je l'ai encore montré, qu'*elle répond tout à fait à la réalité quand les variations de la pression sont d'origine vaso-motrice* (voir p. 58). Dans ces conditions j'ai formulé les règles suivantes :

a) *Seuls* les tracés pléthysmographiques, dans lesquels sont inscrits nettement les *détails de la pulsation*, peuvent être mis en ligne de compte pour l'appréciation des phénomènes vaso-moteurs ;

b) Le phénomène vaso-moteur *vaso-constriction* sera affirmé — et seulement affirmé — lorsque à la *chute du tracé* pléthysmographique correspondra, en même

temps, pour la pulsation un caractère de *pouls à forte tension*, par rapport aux pulsations antérieures.

c) Le phénomène vaso-moteur *vaso-dilatation* sera affirmé — et seulement affirmé — lorsque à l'*ascension du tracé* pléthysmographique correspondra, en même temps, pour la pulsation un caractère de *pouls à faible tension*, par rapport aux pulsations antérieures.

La partie expérimentale du travail, qui a trait à l'étude des réactions vaso-motrices de la main (pléthysmographe de Hallion et Conte) sous l'influence d'états perceptifs (attention, mémoire, association d'idées, raisonnement) et affectifs (surprise, peur, douleur, impressions sensorielles) déterminés, a été poursuivie sur ces bases. Elle a mis surtout en relief deux faits particulièrement intéressants pour la discussion de la théorie vaso-motrice des émotions ou conception de James-Lange :

a) Dans les états perceptifs aussi bien que dans les états affectifs, la réaction vaso-motrice peut se manifester seule ou s'accompagner de réaction respiratoire (respiration irrégulière, superficielle ou profonde, tendance à l'expiration prolongée, expiration soutenue). Chez certains individus, la réaction respiratoire prend une importance telle que les sujets peuvent être classés en deux groupes : sujets à type prédominant circulatoire, sujets à type prédominant respiratoire.

b) Dans les cas de réaction respiratoire concomitante avec la réaction vaso-motrice, la *réaction respiratoire précède* la réaction vaso-motrice et persiste plus longtemps.

Ces faits déposent de la manière la plus explicite contre la conception d'une passivité cérébrale initiale, dans la genèse des émotions. Non seulement le phénomène circulatoire ne joue pas le rôle de gâchette de déclanchement dans le processus émotionnel, mais même il n'est pas nécessairement le premier à traduire le trouble cérébral et il peut être précédé par d'autres manifestations réactionnelles organiques. C'est donc bien qu'il est un *symptôme d'action*, et non pas un agent d'action. C'est donc bien que la cellule cérébrale, dont les ordres retentissent dans des voies multiples, commande et non pas est commandée, c'est-à-dire est à l'origine des réactions fonctionnelles complexes par lesquelles va s'objectiver l'émotion.

SECTION XIII

MÉTHODIQUE PHYSIOLOGIQUE

1. **Appareil de perfusion à température et pression constantes** (*C. R. Soc. de Biol.*, 27 novembre 1909, t. LXVII, p. 599-602).

Les caractéristiques de cet appareil sont d'ordre théorique et d'ordre pratique. Au point de vue théorique, il réalise d'une façon rigoureuse, et par des *moyens simples* qui lui sont propres, les conditions fondamentales de *température* et *pression constantes* exigées par toute expérience méthodique de circulation artificielle d'organe et, en particulier, du cœur de mammifère en survie. Au point de vue pratique, l'appareil peut être *utilisé dans tout cas expérimental* ou *clinique* d'injection prolongée *à température déterminée et sous pression constante*. Il se prête particulièrement, avec une très grande commodité, à des circulations alternatives (condition indispensable aux recherches pharmacodynamiques) de liquides variés à travers un organe isolé, en assurant une parfaite constance de température et de pression au moment même où l'on interchange le liquide d'expérience, comme pendant tout le temps de débit d'un même liquide.

Critique théorique de l'appareil. — La figure 56 donnant mieux que toute description l'ensemble et les rapports précis des divers organes respectifs de l'appareil, je ferai seulement la critique théorique des moyens physiques qui assurent la constance de température et de pression du liquide circulant à tous instants de l'expérience.

Constance de température. — La constance de température des liquides de perfusion est assurée par l'immersion des flacons qui les contiennent dans un *bain-thermostat*, réglé à 38°,5 (dans le cas du cœur isolé de mammifère) par un régulateur à toluène et mercure d'Ostwald. En ceci rien de particulier, sauf que les tubes efférents des flacons par lesquels sort le liquide de perfusion plongent, après leur sortie immédiate des flacons, de nouveau dans le bain-thermostat. Ainsi disparaît tout effet refroidissant de la partie des tubes qui, extérieure aux flacons, ne se trouve pas immergée : pour assurer ce résultat, il suffit que le volume des tubes qui plongent dans le liquide soit relativement considérable par rapport à celui des tubes qui ne sont pas immergés $\left(R\frac{20}{4}\right)$.

Constance de pression. — Comme il est facile de s'en rendre compte par l'examen d'ensemble de la figure 56, la valeur de la pression sous laquelle se fait, *au niveau du cœur*, et à un moment déterminé de l'expérience, l'écoulement liquidien, est fonction de deux termes : $P \pm p$, P représentant la pression hydrostatique qui résulte, à l'origine du système, de la disposition respective des flacons F^1 et F^2, p représentant la différence de niveau existant entre le niveau du cœur et celui du liquide dans chacun des flacons respectifs en cours de débit au moment de l'expérience considéré. Le problème consiste donc à rendre chacun des termes P et p respectivement constant.

Pour rendre la valeur de P (pression hydrostatique originelle) constante, il était nécessaire et suffisant : 1° de transformer le flacon F_1 en flacon de Mariotte (niveau d'écoulement h dès lors constant); 2° de faire débiter le flacon F_1 non plus par la tubulure

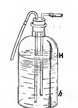


Fig. 54. — Flacon de Mariotte ordinaire, non adapté à un *fonctionnement discontinu en milieu chaud.*



Fig. 55. — Flacon de Mariotte, modifié par Pachon, de façon à se prêter à un *fonctionnement discontinu en milieu chaud.*

inférieure du flacon F_2 mais, par un tube spécial, à la partie supérieure du flacon F_2 (niveau de chute h' dès lors constant). La valeur du terme P reste, dans ces conditions, constante et égale à la hauteur de chute hh' pendant tout le temps de l'expérience.

Pour rendre constante la valeur p (différence de niveau entre le niveau du cœur et celui du liquide dans le flacon en cours de débit) le problème revient — le niveau du cœur restant constant — à transformer les flacons d'alimentation du bain-thermostat en flacons à niveau constant. Il semblait donc qu'il n'y eût qu'à employer des flacons du type que reproduit la figure 54, c'est-à-dire des flacons de Mariotte ordinaires. En fait un tel flacon, du type de la figure 54, ne convient pas *en milieu chaud* (soit à la température de 38 degrés, température ordinaire des bains-thermostats dans les expériences de survie d'organes de mammifères), *au cas de fonctionnement intermittent ou alternatif des liquides de perfusion.* Quand un tel flacon est remis à débiter après un temps préalable d'interruption, le niveau réel du liquide n'est plus h dans ce flacon, mais un niveau notablement supérieur, représenté par celui d'une *colonne de liquide qui s'est élevée*, entre temps, dans le tube de Mariotte.

C'est que, dans l'intervalle de temps pendant lequel le flacon n'a pas débité, le gaz

froid qui, bulle à bulle, et d'une manière continue, avait pénétré dans le flacon, s'est échauffé, dilaté, bref, a provoqué par augmentation de pression de sa masse une ascension de liquide dans le tube de Mariotte. Au moment de sa remise en fonctionnement, le flacon du type de la figure 54 ne représente plus, dès lors, un flacon à niveau constant.

Le flacon du type de la figure 55 remédie à ces inconvénients. C'est encore, si l'on

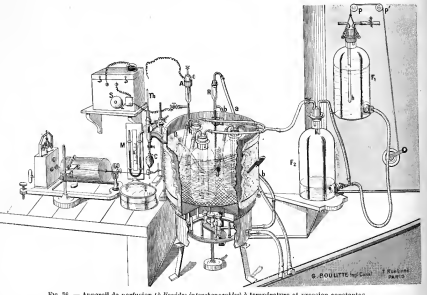


Fig. 56. — Appareil de perfusion (*à liquides interchangeables*) à température et pression constantes.

veut, un flacon de Mariotte, *mais ayant subi une modification qui l'adapte à un fonctionnement discontinu en milieu chaud*, c'est-à-dire, en l'espèce, aux conditions des expériences physiologiques d'organes en survie. Le tube de Mariotte est représenté là par un tube de large section; la partie correspondant au goulot du flacon, très exactement rodée, adhère hermétiquement à ce goulot également rodé. Grâce à la large section et au volume relativement considérable du tube l'entrée intermittente de l'air se fait, d'une part, à intervalles plus espacés, et, d'autre part, quand la couche d'air pénètre dans l'atmosphère close du flacon, elle se trouve depuis assez longtemps déjà dans le thermostat pour s'être mise en

équilibre de température. Dès lors, que l'on suspende quelque temps l'écoulement d'un tel flacon, il ne se produit plus d'ascension liquidienne dans le tube d'admission du gaz pendant l'intervalle de fonctionnement. Un tel flacon, du type de la figure 55, est un *flacon à niveau constant en toutes conditions d'écoulement continu ou discontinu en milieu chaud.* Et la constance de la valeur de p est ainsi assurée.

Les deux termes P et p étant respectivement constants, la constance de pression de l'écoulement liquidien est donc assurée dans l'appareil de la figure 56, aussi bien pendant tout le temps de débit d'un même liquide qu'au moment où l'on interchange les liquides en expérience.

Cet appareil est actuellement en service courant aux Laboratoires de physiologie et de pharmacologie de la Faculté de médecine de Paris, au Laboratoire de Chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur, au Laboratoire de Thérapeutique expérimentale de l'Université de Genève, aux Laboratoires de physiologie des Écoles de médecine de Marseille, d Angers, etc.

2. **Expériences sur le tambour à levier. Lois qui définissent la grandeur de la flèche en fonction de la surface de la membrane élastique du tambour. Présentation d'un tambour à surfaces variable** (*Association internat. de l'Institut Marey*, Paris, 8 juin 1908; *Journ. de physiol. et de path. gén.*, mai 1909, t. XI, p. 385).

Des études, poursuivies à l'instigation de Marey, et dont quelques-unes ont été justement faites à l'Institut Marey, m'ont amené à formuler les deux lois suivantes sur le fonctionnement du tambour à levier :

a) *Loi de la surface optima. — Pour une capacité déterminée* d'un système clos gazeux à parois inextensibles et conjugué à un tambour à levier de Marey, il existe une *surface optima* de la membrane élastique donnant, pour un même volume initial déplacé à l'origine du système et toutes choses restant égales par ailleurs, la plus grande flèche de déformation de la membrane, c'est-à-dire la plus grande amplitude de déplacement du levier ;

b) *Loi des variations de la surface optima.* — La surface optima croît comme la racine carrée de la capacité du système clos en conjugaison avec le tambour à levier de Marey.

La démonstration expérimentale de ces lois a été faite à la Réunion du 8 juin 1908 de l'Association internationale de l'Institut Marey, *à l'Institut Marey.*

J'ai eu l'occasion de rappeler la première dans mon mémoire sur l'intersystole (*Journ. de physiol. et de path. gén.*, 1909, t. XI, p. 385).

Dans la méthodique de l'enregistrement des phénomènes ondulatoires par le tambour de Marey, il y a donc lieu *pratiquement* d'adapter toujours la surface de la membrane du tambour à la capacité du système clos dans lequel se produit et

progresse l'onde à enregistrer. Il n'y a pas un tambour à levier (petit tambour, par exemple) toujours plus sensible (pour une même multiplication et une même nature de membrane, bien entendu) : il y a une *surface optima*, qui convient le mieux *pour toute capacité définie* du système clos dont fait partie le tambour à levier. L'outillage physiologique doit donc posséder un *tambour à levier à surface variable*.

J'ai réalisé deux modèles de *tambours à surface variable*: l'un, *à diaphragme iris*; l'autre, *à bagues ou diaphragmes interchangeables*.

Tambour à diaphragme iris. — Le diaphragme iris est fixé de toute manière

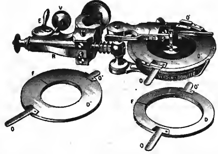


Fig. 57. — *Tambour à levier de surface variable* (modèle à diaphragmes interchangeables). D; D', D'', diaphragmes mobiles.

convenable sur le tambour à levier : on peut employer, par exemple, une monture à baïonnette, ou le faire tenir par simple frottement; mais il est préférable de le fixer au moyen de pas de vis pratiqués dans la monture du diaphragme et sur le pourtour de la boîte du tambour à levier.

Tambour à diaphragmes interchangeables. — Le tambour à diaphragme iris, séduisant en principe, présente un inconvénient : le contact *absolument immédiat* de l'iris avec la membrane ne peut être idéalement assuré. Dans la pratique, on doit lui préférer le modèle de *tambour à diaphragmes interchangeables*. La figure 57 donne mieux que toute description les détails de structure de l'appareil. Suivant les conditions de l'expérience, on dispose sur le tambour l'un ou l'autre des diaphragmes mobiles, que deux petites oreilles O, O' permettent de placer ou d'enlever avec la plus grande facilité. Ces deux petites oreilles, en s'engageant dans des mortaises disposées sur la bordure métallique du tambour, assurent en même

temps l'application solide et immédiate du diaphragme sur la membrane élastique dont la surface active se trouve dès lors exactement limitée.

On peut ainsi disposer d'une *surface active variable* et, par conséquent, la choisir *optima* dans toute circonstance donnée.

3. **Excentrique universel de remise au point automatique** (Cf. *Journ. de physiol. et de path. gén.*, mai 1909, t. XI, p. 385).

Cet excentrique a été adapté sur mes indications, depuis 1904, tout d'abord au support à réglage de Marey (fig. 58), puis à tous les appareils inscripteurs ordinairement employés en physiologie : tambour à levier (E, fig. 57), signal de



Fig. 58. — *Excentrique universel de remise au point automatique*, adapté à la tige-support à réglage de Marey.

Deprez, chronographe, support à fourche (pour planchette à grenouille) de Marey, polygraphe clinique de Marey, etc. Outre son utilité immédiate pour éloigner ou rapprocher à volonté les plumes inscrivantes du cylindre *sans nouveau réglage*, il répond à une nécessité essentielle pour le repérage rigoureux de tracés simultanés : il permet, après relèvement des tambours, de les replacer à leur position initiale en assurant *rigoureusement le même degré de pression*, c'est-à-dire *la même courbure des plumes inscrivantes* sur le cylindre enregistreur.

H. Vaquez a mis récemment en relief les avantages de ce dispositif dans l'utilisation clinique de la méthode graphique. A propos de la technique à suivre pour le repérage correct des tracés, Vaquez écrit : « Les points d'intersection seront rigoureusement synchrones, pourvu que la pression des styles sur le papier soit restée la même. M. Pachon a imaginé un système d'excentrique que nous avons adapté à nos appareils et qui permet pour cela de procéder avec la plus rigoureuse exactitude » (*Les Arythmies*, 1 vol., 1911, Paris, Alcan, p. 84).

Schéma à double circulation avec sphygmogène auto-moteur.



Fig. 59. — Vue d'ensemble du schéma en fonctionnement.

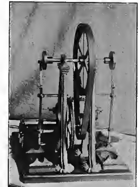


Fig. 60. — Sphygmogène auto-moteur, vu de face.



Fig. 61. — Sphygmogène auto-moteur, vu de profil.

(Extrait de *Thèse Delalbre*, planche hors texte entre p. 70 et 71.)

4. **Présentation d'un schéma auto-moteur de circulation** (*XIII[e] Congrès internat. de méd.*, Paris, 8 août 1900, *Section de physiol., phys. et chim. biol.*, Masson, éditeur, p. 178-182 ; in *Thèse Delalbre*, Bordeaux, 1902, p. 67-73, avec fig.).

Ce nouveau modèle de schéma présente l'avantage, vis-à-vis d'autres dispositifs similaires, de réunir *dans un appareil de dimensions relativement très restreintes* les conditions nécessaires à l'étude pratique des régimes circulatoires, tels qu'ils



Types de cardiogrammes et sphygmogrammes du schéma.

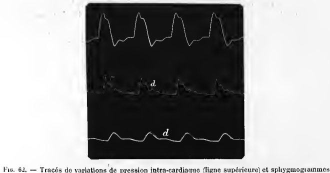


Fig. 62. — Tracés de variations de pression intra-cardiaque (ligne supérieure) et sphygmogrammes (lignes inférieures) respectifs, enregistrés à deux niveaux du système artériel.

se présentent en hémo-dynamique. C'est, à ce titre, à la fois un appareil d'enseignement et de recherches expérimentales. C'est là aussi ce qui constitue sa caractéristique propre. Dans de tels appareils on ne se préoccupe guère ordinairement que de reproduire une vue d'ensemble, le plus souvent très générale, de la mécanique cardio-vasculaire. Celui-ci se trouve, au contraire, particulièrement adapté à l'étude analytique *objective* des éléments d'un régime circulatoire et, en particulier, à une *étude méthodique de la pression artérielle*, à la détermination précise du sens et de la grandeur d'influence de chacun des facteurs qui commandent à ses variations et dont, à tout instant, elle est la résultante. Il se prête, d'autre part, à une *reproduction minutieuse du pouls* ainsi qu'à l'étude détaillée des variations multiples de ce phénomène avec les conditions mécaniques diverses des régimes

circulatoires. Toutes les études et démonstrations pratiques de mécanique cardio-vasculaire d'un intérêt immédiat pour le médecin peuvent être, en un mot, réalisées avec une extrême commodité par le moyen de ce schéma. C'est cet appareil qui m'a permis, en particulier, d'étudier les rapports complexes du pouls avec la tension artérielle et de reprendre l'étude d'ensemble de ces rapports (voir Section VI).

5. **Sphygmogène à détente brusque** (Présentation au *XIIIe Congrès internat. de méd.*, Paris, 8 août 1900, *Sect. de physiol., phys. et chim. biol.*, Masson, édit., p. 184 ; in *Thèse Delalbre*, Bordeaux, 1902, p. 89 avec fig.).

La figure 63 montre clairement comment la *décompression brusque* de la poire du schéma de circulation se produit au moment où la tige-compresseur franchit le bec de la came C.

Dans ces conditions, il est possible d'étudier l'influence propre de la *vitesse*

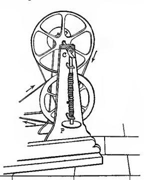


Fig. 63. — Sphygmogène à détente brusque.

de détente cardiaque sur le pouls, toutes choses restant égales du côté de la fréquence et de l'amplitude des compressions, et d'établir les rapports de la vitesse de décontraction cardiaque avec la grandeur du dicrotisme artériel. Les sphygmogrammes de la ligne supérieure de tracés de la figure 38 ont été obtenus avec ce sphygmogène (voir Section VI, p. 59).

SECTION XIV

ETUDES CRITIQUES. — PUBLICATIONS DIDACTIQUES

1. **Étude critique sur la cocaïne** (*Revue odontologique*, 1889, p. 367-379).
2. **La technique sphygmographique** (*Presse médicale*, 1895, p. 55-56 ; 2 fig.).
3. **Leçons-programme du Cours complémentaire de physiologie à la Faculté de médecine de Bordeaux** (1 fasc. de 69 p., Bordeaux, 1899, édition dactylographiée).
4. **La tension sanguine intra-vasculaire** (Mémoire manuscrit de 137 p. avec 35 fig. dans le texte. Voir Rapport de Laborde sur le Prix Pourat, *Bull. Acad. de Méd.*, 13 nov. 1900, 3e sér., t. XLIV, p. 510-514).
5. Traduction française (en collaboration avec J. Sabrazès) du livre de Pavloff : **Le travail des glandes digestives** (1 vol. in-8 de 288 p. avec 18 fig. dans le texte. Paris, Masson, 1901).
6. Art. **Sécrétions internes** (*In* Traité élémentaire de physiologie humaine, par F. Viault et F. Jolyet, Paris, O. Doin, 1903, 4e éd., p. 545-563; 1907, 5e éd., p. 533-572).
7. Nombreuses analyses dans le *Journal de physiologie et de pathologie générale*, depuis 1899.

SECTION XV

ŒUVRE COLLECTIVE DE LABORATOIRE ACCOMPLIE SOUS LA DIRECTION DE V. PACHON

J.-P. GACHET : **Du rôle de la rats dans la digestion pancréatique de l'albumine** (*Th. doct. méd.*, Bordeaux, 1897 ; 90 p., 2 fig.).

V. LE MOAL : **Ds l'action anticoagulante de la peptone commerciale sur ls sang de chien** (*Th. doct. méd.*, Bordeaux, 1897 ; 61 p.).

O. DION : **Tracés graphiques démontrant l'action rsnforçante de l'urée sur le cœur** (In *Th. doct, méd.* : **L'urée dans lss cirrhosss atrophiques**, Bordeaux, 1898, planche hors texte entre les pages 50 et 51).

F. L'HERMINIER : **Études pléthysmographiques en psycho-physiologie** (*Th, doct. méd.*, Bordeaux, 1897 ; 136 p., 55 fig.).

M. GUIBAUD : **Influence de la musique sur la circulation et la rsspiration** (*Th. doct. méd.*, Bordeaux, 1898 ; 59 p., 8 fig., 1 planche hors texte).

R. MOULINIER : **Du mécanisme des troubles circulatoires dans l'intoxication diphtéritique expérimsntale aiguë** (*Th. doct. méd.*, Bordeaux, 1898 ; 53 p., 9 fig.).

— **Des réponses du muscle fléchisseur de la pince du crabs au passage successif et rapide des dsux ondes de fermeturs st d'ouverture du courant continu. Variations sous l'influence combinée de l'intsnsité et du sens du courant** (*Journ. de physiol. et de path. gén.*, mars 1907, t. IX, p. 241-252 ; 8 fig. dans le texte).

— **Influence dss sels ds quinine sur la contraction cardiaqus** (*Journ. de physiol. et de path. gén.*, juillet 1908, t. X, p. 617-623 ; 6 fig. dans le texts).

L. DELALBRE : **Études expérimentales sur le sphygmoscope st la mécanique du pouls artériel** (*Th. doct. méd.*, Bordeaux, 1902 ; 102 p., 30 fig.).

J. GOÉRÉ : **Étude expérimentals et critique sur le retard du pouls considéré comme élément de diagnostic dans les anévrismes** (*Gaz. hebd. d. sc. méd.* de Bordeaux, n^os dss 7 et 14 sept 1902).

— **Contribution à l'étude ds la cardiographis cliniqus** (*Th. doct. méd.*, Bordeaux, 1904 ; 72 p., 15 fig.).

J. Beyne : **De la valeur de l'exploration sphygmographique comme élément général de diagnostic** (*Gaz. hebd. d. sc. méd.* de Bordeaux, n° du 10 avril 1904; 6 fig. dans le texte).

— **Essai d'exploration cardiographique chez l'escargot** (*Journ. de physiol. et de path. gén.*, nov. 1905, t. VII, p. 949-956; 9 fig. dans le texte).

— **Recherches sur l'origine musculaire ou nerveuse de quelques réactions du cœur aux variations de température** (*Journ. de physiol. et de path. gén.*, nov. 1905, t. VII, p. 973-981; 20 fig. dans le texte).

H. Busquet : **Influence de la vératrine sur le pouvoir cardio-inhibiteur du pneumogastrique** (Comm. prélimin. *Soc. de Biol.*, 30 juin et 21 juillet 1906; *Journ. de physiol. et de path. gén.*, janvier 1907, t. IX, p. 50-54; 4 fig. dans le texte).

— **Contribution à l'étude de l'excitabilité de l'appareil cardio-inhibiteur chez la grenouille** (Comm. prélimin. *Soc. de Biol.*, 27 juin, 11 juillet, 18 juillet et 24 octobre 1908; *Journ. de physiol. et de path. gén.*, mars 1909, t. XI, p. 216-226; 4 fig. dans le texte).

— **Sur l'action du curare chez les grenouilles à moelle détruite et en état de choc : retard de l'effet toxique et cause de ce retard** (Comm. prélimin. *Soc. de Biol.*, 4 et 11 déc. 1909; *Arch. internat. de pharmacod. et de thér.*, 1910, t. XX, p. 233-245).

M. Tiffeneau : **Recherches expérimentales sur l'action cardio-vasculaire de l'homordénine et de la dioxybenzylméthylamine** (in *Th. doct. méd.* : **Sur quelques alcaloïdes synthétiques voisins de l'hordénine et de l'adrénaline**, Paris, 1910).

C. Pezzi et M. Savini : **Sur l'action des endotoxines typhique et cholérique chauffées et non chauffées sur le cœur isolé de mammifère** (Comm. prélimin. *Soc. de Biol.*, 22 octobre 1910; *Arch. internat. de pharmacod. et de thér.*, t. XXI, 1911; 5 fig. dans le texte).

L. Launoy : **De l'action d'un sang hétérogène et de ses éléments sur le cœur isolé du cobaye.** (*C. R. Soc. de Biol.*, 14 janvier 1911; 1 fig. dans le texte).

TABLE DES MATIÈRES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 7579.